FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N° 146

Les Broncho-Pneumopathies Virales

Leur diagnostic par la réaction de fixation du complément

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et Pharmacie de Marseille

le 14 Décembre 1962

PAR

Alain, Guy DIDIER

Né le 11 décembre 1937, à DOUCES (Maine-et-Loire)

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Externe des Hôpitaux

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse :

M. le Professeur BRAHIC — *Président*

MM. les Professeurs : CHARPIN, TAMALET, TARANGER — *Assesseurs*

M. le Docteur DUMON — *Assesseurs*

Imprimerie M. LECONTE
98, Cours Lieutaud, 98
MARSEILLE
— 1962 —

Les Broncho-Pneumopathies Virales

Leur diagnostic par la réaction de fixation du complément

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N°

Les Broncho-Pneumopathies Virales

Leur diagnostic par la réaction de fixation du complément

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et Pharmacie de Marseille

le 14 Décembre 1962

PAR

Alain, Guy DIDIER

Né le 11 décembre 1937, à DOUCES (Maine-et-Loire)

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Externe des Hôpitaux

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse :	M. le Professeur BRAHIC	*Président*
	MM. les Professeurs : CHARPIN, TAMALET, TARANGER	*Assesseurs*
	M. le Docteur DUMON	

Imprimerie M. LECONTE
98, Cours Lieutaud, 98
MARSEILLE
— 1962 —

PERSONNEL DE LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : G. MORIN. *Assesseurs :* J. DELPHAUT et J. LAMY.
Secrétaire principal : P. MOUCHET *Bibliothécaire :* Mlle PERRIN
Secrétaire principal honoraire : J. COMTE.
Professeurs honoraires : MM. AUDIBERT, BREMOND, JOYEUX, MOIROUD, MONGES, ROCHE, CHAUVIN, MATTEI, DE VERNEJOUL.

PROFESSEURS

Anatomie	GRISOLI
Anatomie appliquée et Chirurgie expérimentale	HENRY
Anatomie pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie générale	BRAHIC
Biochimie médicale	LISSITSKY
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE
Chimie	DUMAZERT
Chimie analytique et Hydrologie	ARNOUX
Chimie médicale	DERRIEN
Chimie minérale	MOURGUE
Clinique chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique chirurgicale	LAMY
Clinique chirurgicale	LENA
Clinique chirurgicale infantile et orthopédique	SALMON
Clinique de Chirurgie thoracique	DOR
Clinique d'Endocrinologie	VAGUE
Clinique exotique	BLANC
Clinique médicale	POINSO
Clinique médicale	AUDIER
Clinique médicale thérapeutique	OLMER
Clinique des Maladies infectieuses	RAYBAUD
Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition	RECORDIER
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique de Neurologie et Psychiatrie	CREMIEUX
Clinique neuro-chirurgicale	PAILLAS
Clinique obstétricale et gynécologique	CHOSSON
Clinique ophtalmologique	JAYLE
Clinique oto-rhino-laryngologique	APPAIX
Clinique pneumo-phtisiologique	CHARPIN
Clinique de Stomatologie	MARONNEAUD
Clinique urologique	DUCASSOU
Histologie et Embryologie	PICARD
Histologie et Embryologie	STAHL
Hygiène et Médecine sociale	SAUTET
Matière médicale	BALANSARD
Médecine expérimentale	DONNET
Médecine légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie chirurgicale	LENA
Pathologie interne	MONGES H.
Pharmacologie	MERCIER F.
Pharmacie chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie galénique	DELPHAUT
Physiologie	MORIN
Physiopathologie des voies respiratoires	LAVAL

Physique ..... DUBOULOZ
Physique médicale ..... ROUX
Thérapeutique ..... PIERI

Professeur à titre personnel

M. GREBUS

Professeurs sans chaire

MM. MERCIER J.
BERNARD P.
DESANTI
DESPIEDS
PASTOR
PAYAN
TAMALET

Maîtres de Conférences Agrégés

MM. GAMBARELLI
CORRIOL
CRISTAU
GEVAUDAN
ARDISSON
BARET
COURBIER
GHIGLIONE
MURATORE
RICHELME
VITRY
ZWIRN

Agrégés en exercice

MM. SERMENT
CHAUVIN
DEVIN
MOUREN
ORSINI
BERARD
BONNAL
COMITI
DALMAS
FARNARIER
GERARD
LEGRE
REBOUD
SARLES
SIMONIN
TEMIME
TRIFAUD
BOUDOURESQUE
BREMOND
CARCASSONNE M.
CARCASSONNE Y.
CASANOVA
COIGNET
GASCARD
JEAN
JULIEN
LACHARD
MICHOTEY
MONGIN

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Agrégés libres

MM. BERTHIER
BOURRET
FIGARELLA
IMBERT
OLLIVIER
OURGAUD
BERNARD R.
PAOLI

Chargé des fonctions de Maître de Conférences

M. TARANGER J.

Chargé des fonctions d'Agrégé

Clinique des Maladies nerveuses ..... M. BOUDOURESQUES
Clinique de Stomatologie ..... M. LACHARD
Médecine légale ..... M. GRAS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547003_0069

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA FEMME

Je dédie ce travail en modeste témoignage de ma gratitude et de mon attachement.

A MA MERE

Nulle dédicace ne saurait traduire la tendresse que je ressens pour elle.

A MON BEAU-PERE

L'affection dont il a su m'entourer m'a profondément touché. Je lui exprime mon affectueuse reconnaissance.

A MA SŒUR

Avec mes sentiments affectueux.

A MONSIEUR ET MADAME CHAPPE

Je tiens à les remercier sincèrement de la sollicitude dont ils m'entourent.

A TOUS LES MIENS

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRAHIC

Professeur de Bactériologie et de Pathologie Générale

Nous le remercions très respectueusement de la confiance qu'il nous a témoignée en nous proposant le sujet de notre Thèse et de l'honneur qu'il nous fait en présidant notre Jury.

Sa science médicale, sa vaste expérience clinique, sa rigueur scientifique ont fait notre admiration. Pendant la durée de nos fonctions d'Externe dans son service, nous avons été séduit par la clarté et l'efficacité de son enseignement ainsi que par la simplicité cordiale de ses relations avec ses élèves.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARPIN

Professeur de Clinique Pneumo-Phtisiologique

Il a bien voulu s'intéresser à notre travail et nous a aimablement ouvert son service.

Nous avons pu apprécier, au cours de nos études, la valeur et l'efficacité de son enseignement.

Il nous fait l'honneur de siéger à notre Jury. Nous lui exprimons notre respectueuse et très sincère reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR TAMALET

Pendant près d'une année, il a dirigé notre travail et guidé nos pas dans le domaine de la Virologie avec patience et bonté.

Sa grande culture scientifique, sa haute conscience professionnelle sont pour nous un exemple précieux au seuil de notre carrière.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer notre respectueuse gratitude.

MONSIEUR LE DOCTEUR TARANGER

Chargé des Fonctions de Maître de Conférences

Ses conseils nous ont été précieux au cours de nos fonctions hospitalières. Il nous a témoigné une indulgente compréhension et nous a toujours réservé le meilleur accueil.

Qu'il veuille bien nous permettre de le remercier de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de juger notre Thèse.

MONSIEUR LE DOCTEUR DUMON

Médecin des Hôpitaux

Nous n'oublierons jamais la bienveillance avec laquelle il a su diriger nos premiers pas d'Externe.

Nous avons beaucoup appris à son contact, il nous a aidé par de précieux conseils et nous sommes fier qu'il ait bien voulu accepter de juger notre travail.

Qu'il veuille bien recevoir l'hommage de notre profond respect.

A TOUS CEUX QUI M'ONT OFFERT LEUR AIDE :

AUX CHEFS DES SERVICES DE MEDECINE DE L'HOPITAL SAINTE-MARGUERITE ET DE L'HOPITAL MILITAIRE MICHEL-LEVY.

AU PERSONNEL DU LABORATOIRE DEPARTEMENTAL DE SANTE PUBLIQUE

Où j'ai travaillé dans une atmosphère de sympathie qui m'a profondément touché. Madame CRISTAU, Docteur en Pharmacie, m'y a prodigué de patients conseils et m'a constamment aidé dans mon travail. Qu'elle veuille bien accepter l'hommage de ma respectueuse gratitude.

AU PERSONNEL DU LABORATOIRE DE BACTERIOLOGIE ET DE VIROLOGIE DE LA FACULTE DE MEDECINE

Où j'ai toujours été reçu avec bienveillance.

AUX INFIRMIERES ET INFIRMIERS DES SERVICES DANS LESQUELS J'AI TRAVAILLE

Leur aide m'a été précieuse, je tiens à les en remercier.

A MONSIEUR LE MEDECIN GENERAL BORON

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes

A MES MAITRES DES HÔPITAUX :

MONSIEUR LE DOCTEUR DUMON, Médecin des Hôpitaux,

MONSIEUR LE PROFESSEUR DE VERNEJOUL,

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRAHIC,

MONSIEUR LE DOCTEUR A. MONGES, Médecin des Hôpitaux,

Dont j'ai eu l'honneur d'être l'Externe.

A TOUS MES MAITRES DES HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRES.

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
DE MARSEILLE ET DE LYON.

A MES CAMARADES

DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE.

A MES AMIS

— DU DETACHEMENT DE L'E.S.S.M. A MARSEILLE,

— DE L'EXTERNAT.

A LA MEMOIRE DE MES CAMARADES
DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE
MORTS AU CHAMP D'HONNEUR

INTRODUCTION

Les broncho-pneumopathies virales sont nées du démembrement progressif du cadre confus des « congestions pulmonaires », terme créé en 1839 par Jules FOURNET. Cet auteur caractérisait ainsi un tableau respiratoire aigu, comportant des signes physiques nombreux et variables, évoluant « tantôt vers la régression, tantôt vers la pneumonie, tantôt vers l'hémoptysie ». Les descriptions cliniques se multiplièrent : ce fut la pneumonie écourtée de WOILLEZ (1866) puis la spléno-pneumonie (1883) que GRANCHER isola, entre la congestion simple et la pleuro-congestion de POTAIN, et qu'il reconnut être souvent tuberculeuse.

En 1899, CARRIERE affirmait que la congestion pulmonaire aiguë était toujours d'origine pneumococcique.

La radiologie et surtout la bronchoscopie firent découvrir les troubles de la ventilation pulmonaire et une partie des spléno-pneumonies tuberculeuses de GRANCHER furent ainsi expliquées. BERNHEIM mit en lumière les congestions pleuro-pulmonaires du rhumatisme.

Il restait cependant de nombreuses maladies pulmonaires aiguës dont l'étiologie n'était ni bactérienne ni mécanique. Les grands progrès de la virologie moderne ont permis d'éclaircir partiellement ce problème.

FAISANS et FLORAND, en 1892, avaient donné des descriptions détaillées des atteintes pulmonaires observées au cours de la grippe. L'idée que l'agent de ces maladies broncho-pulmonaires pouvait être un virus filtrant naquit à l'occasion de la pandémie grippale de 1918, avec les travaux de DUJARRIC DE LA RIVIERE et de NICOLLE et LEBAILLY.

La découverte du virus grippal par ANDREWES, en 1933, marque une étape essentielle dans la connaissance des virus respiratoires. Cet agent n'expliquait cependant pas tous les cas de pneumopathie aiguë amicrobienne.

L'uniformité clinique et radiologique des tableaux rencontrés fit que REIMANN, en 1938, émit l'hypothèse de leur étiologie virale et proposa de les réunir sous le terme de « pneumonie atypique ». Ce vocable, rendu officiel par le Service de Santé de l'armée américaine, a prévalu jusqu'à ces dernières années malgré bien des critiques. Au fur et à mesure de la progression des techniques virologiques, le nombre des pneumonies atypiques d'étiologie inconnue diminua. On connaissait les manifestations pulmonaires de la psittacose. Les travaux de BURNET puis de DERRICK mirent en évidence, en 1937, la fièvre Q et son agent, la *Rickettsia Burneti.*

En 1944, Eaton pensa avoir découvert l'agent responsable des pneumonies atypiques primitives sous la forme d'un virus très difficile à isoler.

Les techniques de culture de virus sur cellules vivantes entretenues *in vitro*, mises au point par Enders en 1949, conduisirent à la découverte des adénovirus en 1954. Les mêmes méthodes permirent à Andrewes, en 1959, de rassembler sous le nom de *Myxovirus parainfluenzae* un certain nombre de virus respiratoires cytopathogènes.

Ainsi, en une trentaine d'années, les progrès de la virologie avaient permis d'ouvrir le chapitre des broncho-pneumopathies virales.

Les problèmes diagnostiques que posent ces affections obligent le clinicien à recourir à l'aide du biologiste qui dispose, pour les identifier, de deux méthodes : d'une part, l'isolement du virus sur un milieu approprié (œuf embryonné ou culture de tissus) et d'autre part, les réactions sérologiques mettant en évidence les anticorps spécifiques développés dans l'organisme infecté par un virus.

C'est l'utilisation de l'une de ces réactions, la fixation du complément par le sérum à examiner en présence des antigènes étudiés, qui a fait l'objet de notre travail.

Après un rappel des notions essentielles concernant les virus respiratoires actuellement connus, nous exposerons les résultats obtenus au Laboratoire de Virologie de la Faculté de Médecine de Marseille (Professeur Tamalet) par la réaction de fixation du complément (avec les virus grippaux A et B, les adénovirus, le virus de l'ornithose et le virus para-influenza 1) pratiquée sur des sérums adressés à des fins diagnostiques, pendant une période de trois ans.

Nous rendrons compte ensuite de l'enquête sérologique que nous avons effectuée, au moyen de la même réaction, auprès de malades adultes admis dans différents services hospitaliers de la ville de Marseille au cours de l'hiver 1961-1962.

LES VIRUS GRIPPAUX

HISTORIQUE

Au milieu du XVIII[e] siècle, SAUVAGES appela « grippe » une maladie contagieuse, meurtrière, connue d'ailleurs depuis longtemps, et qui sévissait alors sous forme d'une véritable pandémie.

Plusieurs grandes épidémies de grippe furent décrites ensuite dans la littérature, et, à la fin du siècle dernier, PFEIFFER découvrit un bacille qu'il crut être responsable de la maladie et, bien qu'il ne s'agisse en fait que d'un germe associé, l'usage lui conserva l'appellation d'*Hémophilus Influenzae*. C'est la pandémie de 1918 qui donna l'occasion aux chercheurs de préciser l'étiologie de la maladie. C'est alors en effet que DUJARRIC DE LA RIVIERE (13) d'une part, sur lui-même, NICOLLE et LEBAILLY (40) d'autre part, montrèrent que la grippe est transmissible à l'homme par inoculation parentérale d'un filtrat de l'expectoration de sujets malades. La grippe est donc due à un agent filtrant, un ultravirus. NICOLLE et LEBAILLY, par ailleurs, réussirent à transmettre la maladie au singe.

Il fallut attendre pourtant 1933 pour que l'étude expérimentale du virus grippal devienne pratique, avec la découverte d'animaux de laboratoire sensibles au virus. SMITH, ANDREWES et LAIDLAW (44) transmirent en effet la maladie au furet, puis à la souris, par instillation intra-nasale de liquide virulent. Le singe, le vison, l'écureuil, le hérisson et le hamster se montrèrent sensibles au virus, le cobaye résistant. En 1935, BURNET (4) réussit à cultiver le virus dans l'œuf embryonné et cette méthode se généralisa rapidement. HIRST (23) en 1941, découvrit fortuitement la propriété fondamentale du virus grippal d'agglutiner les hématies de poulet. Il montra que ce phénomène était directement lié à la présence du virus et ouvrit ainsi la voie aux nombreuses techniques d'étude qui découlent de cette propriété capitale (réaction d'inhibition de l'hémagglutination, identification d'un virus grippal).

La pandémie de grippe de 1957, partie de Chine pour déferler sur le monde, a été l'occasion de recherches intéressantes. Nous citerons en particulier les travaux de JENSEN (25), BURNEY aux U.S.A., DUJARRIC DE LA RIVIERE (14), HANNOUN (22), CATEIGNE (9), MELNOTTE (34), WORMS (54) en France, FUKUMI (18) au Japon et SMORODINTSEV en U.R.S.S. (46).

En 1959, le Comité des experts des maladies à virus des voies respiratoires, dans le cadre de l'O.M.S., a fait le point des enseigne-

ments apportés par la pandémie de 1957, dans les différents domaines virologique, épidémiologique, clinique et prophylactique (12).

L'efficacité de l'organisation actuelle, comportant dans la plupart des pays des épidémiologistes et des laboratoires travaillant en étroite corrélation avec le Centre mondial de la grippe à Londres, a été ainsi démontrée.

LES VIRUS

1° Caractères généraux

a) *Morphologie :* En 1946, le microscope électronique (Mosley et Wyckoof - 38) a montré des filaments d'une longueur atteignant 500 millimicrons dans les formes isolées récemment et des éléments sphériques d'environ 100 millimicrons de diamètre. Il existe une membrane autour des corpuscules.

En 1948, Panthier, Cateigne et Hannoun (41) ont décrit des inclusions à la limite de la visibilité dans les cellules trachéales de souris infectées.

b) *Sensibilité aux agents physico-chimiques :* Le virus, détruit par la chaleur, se conserve par congélation et lyophilisation.

Il est sensible à l'éther, propriété essentielle, inactivé par les rayons ultra-violets, les oxydants et les sels de métaux lourds.

Il se conserve dans la glycérine à 0°C.

c) *Composition chimique :* Elle est complexe ; les virus grippaux contiennent essentiellement de l'acide ribonucléique associée à des lipides, glucides et protéines.

Ils sont constitués d'au moins trois éléments :

— un composant soluble, plus petit que le virus, fixant le complément, spécifique de type, non infectant et non hémagglutinant ;

— les hémagglutinines, spécifiques de souche, non infectantes ;

— l'élément infectant, qui s'ajoute aux deux précédents pour former le virus complet (Preben von Magnus - 53 ; Roels de Schryver - 42).

d) *Classification :* Les virus de la grippe font partie du groupe des myxovirus (*Myxovirus influenzae*). On en connaît actuellement trois types :

— Le type A comprend les souches WS (William Smith), PR 8, FM 1 et A 2 dit asiatique. Le virus de la grippe du porc est apparenté à ce type. C'est le type A qui provoque les pandémies.

— Le type B comprend les souches Lee et Bon. Il est responsable seulement de petites épidémies locales.

— Le type C dont on ne connaît qu'une variété, se manifeste de temps à autre par une petite épidémie.

e) *Instabilité des virus grippaux :* Burnet a montré qu'un virus grippal récemment isolé chez l'homme, agglutine les hématies d'homme et de cobaye, mais non celles du poulet. Son inoculation à l'allantoïde de l'œuf de poule incubé le fait évoluer de cette phase originelle O en une phase dérivée D, au cours de laquelle il s'adapte progressivement à son nouvel hôte.

Van der Veen, Mulder et Roels de Schryver (51 - 42) ont mis en évidence que le virus grippal est sujet à des mutations antigéniques constituant pour lui « un moyen de survie lui permettant de faire son chemin dans une population partiellement immunisée » (Roels de Schryver).

2° L'hémagglutination

C'est la propriété fondamentale du virus grippal, découverte en 1941, par Hirst.

Nous nous limiterons au côté pratique de la question. La réaction d'hémagglutination est le moyen le plus simple que l'on ait de mesurer la teneur en virus grippal d'un liquide organique.

L'hémagglutinine, partie constituante du virus, est spécifique de la souche en cause. Elle provoque chez l'individu infecté, une production d'anticorps spécifiques. La réaction d'inhibition de l'hémagglutination est donc un moyen simple, au service de l'épidémiologie, de faire le diagnostic de la souche responsable d'une épidémie. Elle demande une technique rigoureuse et deux prélèvements de sérum sont obligatoires pour constater l'élévation du titre des anticorps. Les globules rouges portent à leur surface des récepteurs pour les hémagglutinines du virus ; les particules virales contiennent un enzyme qui détruit ces récepteurs : ainsi des hématies qui ont été agglutinées par un myxovirus ne s'agglutinent plus, en présence du même virus, après élution de celui-ci.

Les récepteurs des hématies sont également détruits par un enzyme extrait de culture de vibrion cholérique : le R.D.E. (*Receptor Destroying Enzyme* : Burnet - 5). Les sérums normaux contiennent des inhibiteurs non spécifiques de l'hémagglutination et il convient de détruire ceux-ci par un filtrat de culture de vibrion cholérique. Ce dernier est difficile à préparer, se montre d'activité variable et demande à être essayé fréquemment. On détruit l'enzyme cholérique, après son action sur les inhibiteurs, par chauffage à 56°C pendant 50 minutes, et on s'assure qu'il est bien détruit (Lepine et Sohier - 158).

3° Culture des virus

Elle se fait essentiellement sur œuf embryonné (Burnet - 4). Cet auteur a montré que la méthode de choix est l'inoculation dans la cavité amniotique. Par ce procédé, on peut conserver un virus en phase O si l'on prend soin d'inoculer une très grande dilution de la suspension virale. Le virus peut être adapté secondairement à la cavité allantoïque qui est plus vaste.

On a pu cultiver le virus sur culture de tissus (en particulier rein de singe).

4° Inoculation à l'animal

Le furet fut le premier animal sensible découvert : après injection intra-nasale de filtrat de sécrétions rhino-pharyngées de grippés, l'animal fait une maladie expérimentale se traduisant après 48 heures d'incubation par de la fièvre qui suit souvent une courbe diphasique. Le furet est somnolent, anorexique ; il présente, vers le troisième jour, un catarrhe oculaire et nasal. La guérison survient en dix à quinze jours. L'examen anatomique montre une inflammation banale de la muqueuse nasale, sauf si l'inoculation a été faite sous anesthésie à l'éther ; dans ce cas, on constate souvent des foyers congestifs pulmonaires et un liquide d'œdème dans les alvéoles.

La souris contaminée par voie nasale, sous anesthésie à l'éther, avec un matériel provenant des cornets de furets infectés, présente une maladie mortelle en trois ou quatre jours. On observe des lésions inflammatoires, exsudatives avec œdème. Le poumon est très riche en virus qui est désormais adapté à la souris (Smith, Andrewes et Laidlaw). Le passage direct de l'homme à la souris est impossible. Chez cet animal, le virus inoculé par voie intraveineuse ou péritonéale se fixe quand même sur les poumons.

La maladie du singe est analogue à celle de l'homme (Nicolle et Lebailly), celle du lapin est inapparente. Le cobaye est résistant. Le porc présente spontanément une maladie grippale due à un virus du type A, maladie très grave si le bacille Hémophilus Influenzae Suis s'associe au virus.

Il est possible que la maladie porcine interfère avec la maladie humaine.

5° Rapports virus-cellule hôte

Il semble que les cellules sensibles possèdent à leur surface des récepteurs analogues à ceux des hématies et que le premier stade de l'infection soit un lien enzymatique, chimique, entre les périphéries du virus et de la cellule (Burnet, 3 ; Hirst, 24). Henle a montré que la multiplication du virus peut interférer sur la même cellule avec celle d'un autre type de virus. Les particules semblent commencer par se développer dans le noyau cellulaire, acquièrent

leur forme virulente dans le cytoplasme et sont libérées par cytolyse. BURNET - 3 - a signalé que les caractères issus de plusieurs types de virus infectant une même cellule peuvent se recombiner entre eux.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les travaux sur l'épidémiologie de la grippe sont innombrables. On peut se référer en particulier aux publications de LÉPINE, CATEIGNE, MELNOTTE, SOHIER (29 - 8 - 34 - 47 - 48 - 49). La grippe peut revêtir quatre formes (LÉPINE) :

— La forme pandémique, type 1918 ou 1957 ;

— La forme épidémique simple, limitée dans l'espace et le temps ;

— La forme sporadique, mise en évidence par le laboratoire au cours de maladies respiratoires aiguës avec ou sans pneumopathie ;

— La forme inapparente.

Le virus grippal existe en permanence chez des individus, au moins à l'état inapparent. On sait que les types B et C sont les agents des épidémies localisées, tandis que le type A est responsable en plus des grandes pandémies. Pourquoi, brutalement, la pandémie grippale se développe-t-elle ?

Plusieurs éléments entrent en jeu :

Le virus est toujours présent chez l'homme, sur les divers continents, sous forme apparente ou non. L'animal, le porc principalement, est peut-être aussi une source de virus pour l'homme (CATEIGNE - 8, MELNOTTE - 34, GORET et FONTAINE - 21, KAPLAN et PAYNE - 26).

Le virus, nous l'avons vu, présente des variations antigéniques extrêmement fréquentes ; ainsi le virus A2, responsable de la pandémie de 1957, est très différent de tous les virus A connus jusqu'alors (MELNOTTE). D'autre part, la virulence de cet agent infectieux varie selon différentes phases que l'on a appelées P, Q, et R, la phase P étant la plus virulente et devant faire craindre la survenue d'une épidémie.

En conséquence, le terrain réceptif varie : qu'un virus subisse une mutation antigénique et il rencontre un terrain pratiquement non immunisé, ce qui fut le cas pour le virus A 2 (MELNOTTE).

Enfin, troisième élément, il faut tenir compte des germes microbiens associés : LEPINE cite une épidémie de grippe chez les Esquimaux, dont les cas furent mortels jusqu'à l'arrivée d'antibiotiques qui, agissant sur les germes associés, ramenèrent la mortalité à zéro.

CLINIQUE

Il n'y a pas lieu ici de faire une étude détaillée des divers aspects cliniques que revêt la grippe. Nous référant aux publications de MORIN (37), MOREAU (36), GALY et BOUCHER (20), SOHIER (49), MARQUEZY (33), LAVAL, CHARPIN et coll. (182) nous rappellerons seulement que trois grands syndromes cliniques sont individualisés :

— la grippe banale, bien connue, au cours de laquelle on peut voir se développer un syndrome de pneumonie atypique clinique et radiologique ;

— la forme maligne durant laquelle l'œdème aigu du poumon se voit fréquemment ;

— la forme compliquée, où les infections microbiennes pleuro-pulmonaires constituent la gravité de la maladie. On sait que l'affection est grave surtout chez le nourrisson, le vieillard ou le sujet taré.

Le virus détermine constamment deux sortes de manifestations :

— Respiratoires : catarrhe des voies respiratoires supérieures et des bronches, atteintes broncho-pulmonaires donnant des signes fonctionnels et physiques très variables et souvent les signes radiologiques de la pneumonie atypique ;

— Nerveuses : au minimum, la céphalée, les courbatures et l'asthénie de l'état dit « grippal », au maximum, les encéphalopathies et les formes neurotoxiques de la grippe maligne.

Lors de la pandémie de 1957, tous les auteurs ont mis en évidence, d'une part, la relative bénignité de la maladie, et d'autre part, la fréquence des signes nerveux (MARIE et LEVEQUE - 31 : FURTADO - 19 ; DUNBAR - 15 ; MULDER - 39 ; BLUMENFELD - 1).

Signalons enfin, avec SCHACHTER (43), la possibilité d'embryopathies par infection de la femme enceinte en début de grossesse.

PLACE DE LA GRIPPE DANS L'ÉTIOLOGIE DES BRONCHO-PNEUMOPATHIES VIRALES

Les modalités épidémiques de la grippe faussent la comparaison avec les autres étiologies virales, le pouvoir épidémiogène des autres virus responsables d'affections broncho-pulmonaires étant en général beaucoup moins grand. BOUCHER et JEGO (2) citent plusieurs statistiques : les Scandinaves, en 1951, ont publié 43 cas de grippe sur 647 observations de « fièvre catarrhale », comprenant des maladies extra-pulmonaires et des tuberculoses (CHRISTIANSEN et SCHMIDT). CROFTON, en 1951, a identifié 6 cas de grippe parmi 110 pneumopathies bactériennes et virales. GRIST, en 1952, a rapporté 26 étiologies grippales sur 199 pneumopathies diverses. BOUCHER et JEGO, en 1954,

parmi 400 maladies respiratoires aiguës non suppurées, ont constaté 52 cas de grippe, tandis qu'en 1950, CATEIGNE, EYQUEM et HANNOUN (11) avaient découvert 94 fois l'étiologie grippale (virus A') au cours de l'étude de 350 cas de pneumopathie atypique.

En 1955, Mme LARENG ANDRIEU a relaté dans sa thèse 8 réactions de Hirst positives sur 71 couples de sérums prélevés chez l'adulte et 11 sur 23 chez l'enfant et le nourrisson. Enfin, en 1960, BERNARD et TAMALET mirent en évidence, chez les nourrissons, l'étiologie grippale dans 13 cas de broncho-pneumopathies présumées virales sur 83 cas étudiés (58).

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la maladie grippale repose essentiellement sur les épreuves dites de certitude effectuées par le laboratoire.

1° L'isolement du virus

Il ne peut se faire que dans les premiers jours de la maladie, à partir d'un liquide de lavage de gorge additionné d'antibiotiques, d'un écouvillon pharyngé, de selles (PACCAUD - 168), de liquide céphalo-rachidien en cas d'atteinte neurologique, enfin, à partir de fragments d'organes.

Les prélèvements conservés au froid sont inoculés dans la cavité amniotique d'œufs embryonnés, au onzième jour de l'incubation. Les œufs sont ensuite replacés à la couveuse pendant 48 heures ; le liquide amniotique est alors prélevé stérilement en prenant bien soin d'éviter une blessure des vaisseaux de l'embryon qui entraînerait une baisse importante de la virulence du liquide. Le virus grippal est mis en évidence en mélangeant le liquide prélevé avec une suspension d'hématies de poulet. L'identification précise du type et de la souche sera faite ensuite par une méthode sérologique (inhibition de l'hémagglutination ou neutralisation) avec des sérums de référence.

On a également essayé l'isolement du virus sur culture de cellules mais les résultats sont très inconstants.

2° Les méthodes sérologiques

A) *La réaction d'inhibition de l'hémagglutination* (réaction de HIRST). — Elle est spécifique de souche ; on ne doit tenir compte que des taux d'anticorps qui quadruplent d'un prélèvement à l'autre, ou, à défaut, d'un titre unique d'au moins 1/1.280. L'interprétation des résultats est délicate (LARENG ANDRIEU) et doit tenir compte de l'âge du sujet, de ses antécédents pathologiques et de la date du début de la maladie (CATEIGNE). Il faut se rappeler qu'il persiste « une cicatrice humorale » de l'infection virale, et qu'il y a parfois,

au cours d'une atteinte ultérieure par un autre virus, un rappel d'anticorps. La réaction peut être faussée par les inhibiteurs non spécifiques ou même seulement par une verrerie sale ou une eau distillée vieillie (LEPINE et SOHIER).

B) *La réaction de fixation du complément* est la plus utilisée pour établir le diagnostic de la grippe ; elle est spécifique de type. SOHIER estime que, sur un seul prélèvement, le titre de 1/16 constitue une présomption, celui de 1/32 une quasi certitude de l'évolution récente d'une infection grippale. On effectue la réaction avec l'antigène dit « soluble », constitué par une fraction du virus, mais SOHIER a montré que les enfants au-dessous de 4 ans présentaient des réactions négatives avec l'antigène soluble et positives avec l'antigène viral complet. On a donc intérêt à effectuer la réaction, chez les enfants, avec les deux antigènes.

3° Cytologie

PANTHIER, CATEIGNE et HANNOUN (41) ont décrit, en 1949, une méthode d'examen cytologique du liquide de lavage trachéal de souris inoculée par voie nasale. Cette technique n'a guère reçu jusqu'à présent d'applications pratiques chez l'homme.

LA VACCINATION ANTIGRIPPALE

Ce problème préoccupe depuis longtemps les épidémiologistes. On a produit des vaccins formolés, inactivés, auxquels on ajoute différents adjuvants.

BURNET a proposé un vaccin aérien constitué par des souches avirulentes. L'école russe a repris avec succès cette technique (SMORODINSEV).

Aux U.S.A. furent préparés de nombreux vaccins polyvalents et efficaces (SALK) mais l'adjuvant utilisé pour stimuler localement le système réticulo-endothélial risquerait d'être cancérigène (CATEIGNE - 9).

En 1957, l'Institut Pasteur a élaboré un vaccin formolé et adsorbé sur hydroxyde d'alumine, qui s'est montré inoffensif et efficace. Cependant ce type de vaccin ne peut être stocké puisqu'il doit être préparé avec le virus en cause dans l'épidémie. Ce n'est donc pas un moyen de prophylaxie sociale ; la faible quantité de vaccin préparée à l'occasion de chaque épidémie est distribuée au personnel médical en priorité.

Une méthode prophylactique valable de la grippe reste donc à découvrir.

LES MYXOVIRUS PARA-INFLUENZAE

De découverte récente, les *Myxovirus para-influenzae* ont une importance épidémiologique de plus en plus grande. Avec ANDREWES qui leur a donné leur nom, on en distingue trois types : le type 1 rassemble les virus connus sous les noms de virus Sendaï, Hemadsorption 2 (HA2) et Copenhagen 222 ; le type 2 correspond au Croup Associated (CA) Virus et le type 3 au virus HA1.

HISTORIQUE

Le myxovirus para-influenza type 1

Il fut découvert en 1953, au cours d'une épidémie de pneumonies graves chez les nouveau-nés, à Sendaï (Japon) par SANO, NIITSU, NAKAGAWA et ANDO (78). KUROYA put le transmettre à la souris, puis l'adapter à la cavité allantoïque de l'œuf embryonné. Cet agent fut appelé d'abord Newborn Pneumonitis Virus (NPV) ou virus Sendaï, puis virus grippal D en raison de ses propriétés hémagglutinantes. De nombreux auteurs l'ont retrouvé ou ont mis en évidence des anticorps :

— Il fut isolé en U.R.S.S. par GERNCROSS, puis ZHDANOV, au cours d'épidémies de type grippal en 1956 (70 - 82).

— Des anticorps spécifiques, inhibant l'hémagglutination ou fixant le complément, furent découverts chez des malades : aux U.S.A. (JENSEN en 1955 - 72 ; DE MEIO et WALKER en 1958 - 66), en Grande-Bretagne (BRUCE et GARDNER - 69, puis SOMMERVILLE et CARSON en 1957 - 80), en France (FAUCONNIER, THIBON et CATEIGNE en 1958 - 68, puis BERNARD et TAMALET en 1960 - 58).

— Enfin, les enquêtes sérologiques menées par JENSEN en 1955 (72), CHANOCK (60), KAPIKIAN en 1959 aux U.S.A., GARDNER (69) en 1957 en Grande-Bretagne, COCUZZA et ROCCUZZO (64) en 1959 en Sicile, montrèrent que les populations de ces régions, possédant fréquemment des anticorps spécifiques, étaient depuis un certain temps en contact avec le virus Sendaï.

ANDREWES, en 1959, identifiant le virus Sendaï au virus HA2 découvert par CHANOCK aux U.S.A. en 1958 et au virus Copenhagen 222 isolé par PETERSEN (76) en 1959 au Danemark, a proposé de lui donner le nom de myxovirus para-influenza, type 1.

Le myxovirus para-influenza type 2

Il fut isolé en 1955 à Toronto par BEALE (57) sur des cultures de cellules HeLa et d'amnios humain, et à Cincinnati par CHANOCK (59) sur cultures de rein de singe. Dans les deux cas, le matériel d'inoculation provenait de prélèvements pharyngés faits sur des enfants atteints de laryngite aiguë ou faux croup. C'est pourquoi CHANOCK donna au nouvel agent découvert le nom de Croup Associated (CA) Virus. En partant d'un matériel identique, PEREIRA et FISHER (75) le retrouvèrent en Angleterre en 1960. LEPINE et ses collaborateurs, en 1959, étudièrent les lésions cytopathogènes produites par le virus sur cultures de cellules HeLa (73). COOK publia la même année une étude antigènique à son sujet (65).

ANDREWES, en 1959, proposa d'appeler ce nouveau virus hémagglutinant, myxovirus para-influenza type 2 (56).

Le myxovirus para-influenza type 3

En 1958, CHANOCK isola aux Etats-Unis, dans le pharynx d'enfants atteints d'infection respiratoire aiguë, un nouvel agent viral cytopathogène et hémadsorbant qu'il appela HA1 virus. CHANY et ses collaborateurs (62) mirent en évidence de leur côté, dans un matériel identique, un virus non identifié provoquant la formation de syncytiums dans les cultures de cellules KB et HeLa. L'étude de ses propriétés montra bientôt qu'il était très proche du virus HA1 ; CHANY donna à la souche qu'il avait isolée le nom de EA 102. Il prouva son importance dans l'étiologie des maladies respiratoires aiguës de l'enfance, dans une enquête sérologique faite au moyen de la réaction de séro-neutralisation.

ANDREWES appela le nouvel agent myxovirus para-influenza, type 3.

CARACTÈRES VIROLOGIQUES

Nous décrirons d'abord un ensemble de propriétés communes aux trois types de *Myxovirus para-influenzae* et ensuite, rapidement, celles qui les différencient.

ANDREWES, BANG et BURNET, en 1955, définissaient les myxovirus comme des virus dont le diamètre moyen est situé entre 80 et 150 millimicrons, stables à —70°C, mais instables à des températures plus élevées, sensibles à l'éther et produisant l'hémagglutination des globules rouges de vertébrés.

Ajoutons qu'ils sont entourés d'une membrane, qu'ils possèdent de l'acide ribonucléique et que, s'ils se développent à la fois dans le noyau et le cytoplasme des cellules, ils arrivent à maturation à la surface cellulaire.

D'une façon générale, les *Myxovirus para-influenzae* diffèrent des véritables virus grippaux par une taille plus grande et certaines particularités concernant l'hémagglutination.

Le myxovirus para-influenza type 1

— Hémagglutination :

Le virus agglutine les hématies de poulet et les lyse.

— Culture :

On le cultive dans les cavités allantoïque et amniotique de l'œuf incubé.

Il se reproduit aisément sur cultures de tissus (rein de singe, de hamster, rein humain) ; il provoque dans les cellules infectées l'apparition d'inclusions intracytoplasmiques éosinophiles. De plus, dans ces cultures, on peut mettre en évidence le phénomène de l'hémadsorption décrit par VOGEL et SHELOKOV en 1957 : les hématies de cobaye ou de poulet adhèrent à la surface des cellules infectées.

— Inoculation :

Le myxovirus para-influenza 1 est transmissible à la souris par voie intra-nasale, provoquant une pneumonie (KUROYA - 78). Les auteurs japonais l'ont inoculé à l'homme et obtenu des pneumonies.

— Caractères antigèniques :

Les virus de ce type possèdent des antigènes communs avec le virus ourlien (GARDNER) et avec le myxovirus para-influenza 2 (CHANOCK). Les réactions sérologiques, en particulier la réaction de fixation du complément, manquent donc de spécificité. Cependant, les titres obtenus avec l'antigène homologue sont plus élevés (CHANY - 61).

Le myxovirus para-influenza type 2

Son diamètre se situe entre 90 et 135 millimicrons (CHANOCK).

— Hémagglutination :

Le virus agglutine les hématies de poulet et les hématies humaines du groupe O ; il est adsorbé à leur surface à 4°C et il s'élue à 37°C, mais les récepteurs à la surface des globules rouges restent intacts. Le virus ne posséderait donc pas, à l'encontre des virus grippaux, de R.D.E. (Receptor Destroying Enzym). En réalité, CHANOCK a montré que l'action enzymatique existait, en mettant une grande quantité de virus en présence d'hématies à 37°C pendant 24 heures ; dans ces conditions, les globules rouges élués deviennent inagglutinables.

— Culture :

Le myxovirus para-influenza 2 se cultive dans la cavité amniotique de l'œuf incubé de 9 à 10 jours (CHANOCK).

En culture de tissus, il se multiplie et produit des lésions spécifiques :

— Sur cellules de rein de singe, on observe des syncytiums rétractiles, d'aspect spongieux (CHANOCK).

— Les cultures d'amnios humain présentent les mêmes lésions.

— Sur cultures de cellules HeLa, le virus provoque l'apparition d'inclusions éosinophiles intra-cytoplasmiques renfermant de l'acide ribonucléique. Ces formations sont analogues à celles que provoque le virus ourlien (LEPINE - 73).

— Caractères antigèniques :

Le myxovirus para-influenza 2 possède des antigènes communs avec le type 1 et le virus ourlien.

Le myxovirus para-influenza type 3

Son diamètre est compris entre 80 et 100 millimicrons (CHANY - 62).

— Hémagglutination :

Ce virus est caractérisé par le fait qu'il ne provoque pas, *in vitro*, l'agglutination des globules rouges humains de cobaye, de singe ou de poulet (CHANY).

— Culture :

Le myxovirus para-influenza 3 n'a pu être adapté à l'œuf embryonné (CHANY).

Malgré une multiplication intense, il ne produit pas de lésions cytologiques caractéristiques sur cultures de rein de singe, de hamster ou d'amnios humain.

Sur cellules KB ou HeLa, on observe au contraire de vastes plages syncytiales. Les inclusions éosinophiles intra-cytoplasmiques sont inconstantes.

En culture de tissus, on peut mettre en évidence le phénomène d'hémadsorption de VOGEL et SHELOKOV.

— Inoculation :

Ce virus s'est révélé non pathogène pour la souris, le souriceau, le lapin et le cobaye (CHANY).

— Caractères antigèniques :

COOK a trouvé des antigènes communs entre les *Myxovirus parainfluenzae* 2 et 3.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Le **myxovirus para-influenza 1**, très répandu dans le monde entier, frappe surtout les jeunes enfants (Chanock), mais il atteint aussi les adultes et les vieillards (Bruce et Gardner). La maladie se manifeste par petites bouffées épidémiques (Chany), et est parfois associée à la grippe A (Gerncross).

Le réservoir de virus est humain mais les Japonais ont retrouvé l'agent pathogène chez des souris et des porcs.

Le **myxovirus para-influenza 2** semble avoir une extension géographique plus limitée. Il est responsable d'épidémies de faux croup chez de jeunes enfants (Chanock) ; 25 % des enfants de 2 à 34 mois possèdent des anticorps, 90 % des adultes ont été en contact avec le virus. Evans (67) a démontré une infection récente par le virus para-influenza 2 dans 1,5 % des maladies respiratoires aiguës présentées par des étudiants dans le Wisconsin, en 1960.

Le **myxovirus para-influenza 3** provoque des épidémies de maladies respiratoires aiguës dans les crèches et les pouponnières. Il est très répandu (Chanock - 60 ; Chany - 62 ; Evans - 67 ; Kapikian, Sutton - 79).

En 1959, Chany a montré que 68,5 % des enfants entre 0 et 2 ans possèdent des anticorps. La proportion atteint 90 à 100 % après 3 ans.

Il faut noter la possibilité d'un réservoir animal pour ce virus : en effet, Abinanti et Huebner (55) l'ont isolé chez des veaux et des vaches atteints de « shipping fever ».

DÉTERMINATIONS PATHOLOGIQUES CHEZ L'HOMME

Le **myxovirus para-influenza 1.** Les auteurs japonais avaient insisté sur la gravité de la maladie déterminée par cet agent chez le nourrisson. Sur 17 cas, rapportés par Sano et ses collaborateurs, 12 furent mortels. Il s'agissait de pneumonie grave avec fièvre, dyspnée et cyanose, ictère dans quelques cas.

Jensen pour sa part, sur 8 sujets ayant présenté une élévation du taux des anticorps, n'a noté que 2 cas cliniquement décelables : une pneumopathie atypique et une infection respiratoire légère. De Meio et Walker (66) ont décrit, en plus d'états grippaux et de pneumonies atypiques, des tableaux proches de la mononucléose infectieuse.

Gardner a constaté des maladies allant de l'état grippal léger à la pneumonie grave chez des sujets de tous les âges.

Le **myxovirus para-influenza 2** est essentiellement l'agent de laryngites aiguës chez le jeune enfant (Chanock, Beale, Pereira). L'enfant plus âgé présente une maladie du type grippal (Chanock).

Le **myxovirus para-influenza 3** peut atteindre les nourrissons, et bien des formes sont inapparentes ou ne se traduisent que par une perte pondérale (LELONG - 74). CHANY a décrit 16 cas de pneumopathie atypique sur 26 affections imputées à cet agent. Il peut en fait être responsable, comme les autres virus du groupe, de n'importe quelle forme d'infection respiratoire aiguë.

En résumé, on peut, pour les trois types de virus, distinguer avec CHANY deux sortes de manifestations cliniques :

— mineures : simple chute de poids, fièvre isolée, rhinopharyngite aiguë banale et infection broncho-pulmonaire avec ou sans signes radiologiques ;

— majeures : la broncho-pneumonie et son tableau clinique impressionnant, bien que souvent curable, la laryngite aiguë ou faux croup.

LES MÉTHODES DE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Nous ne traiterons que des méthodes spécifiques.

1° L'isolement du virus

— Sur l'œuf incubé : On inoculera le produit de sécrétion nasale ou un prélèvement pharyngé dans la cavité amniotique de l'œuf incubé de 7 à 10 jours. Le virus y sera décelé ultérieurement par la réaction d'hémagglutination. Cette méthode est surtout valable pour le myxovirus para-influenza 1 ; en effet, le type 2 nécessite de nombreux passages pour être détecté dans l'œuf et le type 3 ne s'y adapte pas.

— Sur cultures tissulaires ou cellulaires : Rein de singe, amnios humain, cellules KB ou HeLa. Le virus y sera mis en évidence par les lésions spécifiques produites et par le phénomène de l'hémadsorption qui constitue une épreuve précoce et sensible (CHANY).

2° Les méthodes sérologiques

— La réaction de fixation du complément : elle est la moins spécifique. Sa facilité d'exécution en fait pourtant la réaction la plus utilisable en pratique courante. On devra se méfier des réactions croisées avec le virus ourlien.

— Les réactions d'inhibition de l'hémagglutination et de l'hémadsorption.

— La réaction de séro-neutralisation en cultures de tissus.

LES ADÉNOVIRUS

HISTORIQUE

La découverte de ce nouveau groupe de virus est une conséquence directe de la technique de culture de virus *in vitro* sur culture de tissus, mise au point par ENDERS, WELLER et ROBINS (97) en 1949.

A la suite des travaux de BARSKI, LEPINE, MONACI et de BRION (86), en 1953, les chercheurs mirent en culture des fragments d'amygdales humaines et ROWE, HUEBNER et leurs collaborateurs (118) ont observé la dégénérescence spontanée d'une de ces cultures. Ils appelèrent l'agent, encore inconnu, de cette dégénérescence « Adenoid Degeneration Agent ».

En 1954, HILLEMAN et WERNER (104) ont isolé, à partir de gargarismes de malades atteints d'une maladie respiratoire aiguë, un agent cytopathogène sur culture de cellules HeLa : le facteur RI 67.

NEVA et ENDERS (114), la même année, ont découvert dans les selles d'un enfant atteint d'éruption, de conjonctivite et d'adénopathies, un agent pathogène pour une culture de rein humain. Enfin, KJELLEN (108), à Stockholm, a isolé en 1954, à partir des selles et des ganglions mésentériques de malades atteints d'adénite mésentérique aiguë ou de poliomyélite, des agents cytopathogènes pour les fibroblastes et les cellules HeLa. Après ces découvertes séparées et quasi simultanées de virus cytopathogènes, les travaux se sont multipliés et les connaissances ont progressé rapidement : HUEBNER, ROWE et leurs collaborateurs (105), comparant les virus ainsi découverts, ont prouvé leur parenté antigénique et distingué parmi eux, six types sérologiques. Ils ont proposé de leur donner le nom de virus APC (Adenoidal-Pharyngeal-Conjunctival). Des maladies expérimentales furent réalisées, une reconnaissance *a posteriori* d'infections respiratoires à virus APC fut faite par GINSBERG (100) et, en 1956, WERNER (128) dénombrait seize types différents de virus APC.

Le virus fut mis en évidence dans le monde entier : ANDREWS (83) le découvrit en Grande-Bretagne, ROLLI (117) en Italie, MUMME (113) puis GLANDER (101) en Allemagne, SOHIER (120), LELONG, LEPINE, CHANY (109-110) puis ANDRIEU et ENJALBERT (84) en France, DEFRU (92) au Katanga, DREIZIN (93) en Russie, FUKUMI (99) puis OSADA (115) au Japon.

Le terme d'adénovirus a été choisi en 1956, par les auteurs américains qui ont en même temps précisé les principaux caractères de ces virus (ENDERS, BELL, DINGLE, FRANCIS, HILLEMAN, HUEBNER et PAYNE - 96). Ils les définissent comme des agents

— produisant une infection à tropisme respiratoire et oculaire avec inflammation du tissu lymphoïde des muqueuses et des ganglions lymphatiques régionaux ;
— présents dans les tissus adénoïdien et amygdalien de sujets apparemment sains ;
— provoquant des modifications cytopathogènes spécifiques en culture de tissus ;
— possédant un antigène spécifique de groupe mis en évidence par la réaction de fixation du complément et un antigène spécifique de type mis en évidence par le test de neutralisation ;
— incapables de provoquer une maladie expérimentale animale au laboratoire.

CARACTÈRES ET PROPRIÉTÉS DU VIRUS

— *La taille* des adénovirus est estimée, selon les techniques et les auteurs, entre 40 et 120 millimicrons (Hilleman l'étudia par filtration et Harford - 102 - au microscope électronique).

Ils ne possèdent pas de membrane autour de leur capside.

— *Chimiquement*, ces virus contiennent de l'acide désoxyribonucléique mis en évidence par la réaction de Feulgen : Harford.

— *Propriétés :* ce virus résiste à l'éther, ce qui le différencie d'autres virus.

Il est sensible au chlore, résistant aux antibiotiques.

Il est détruit à 56°C pendant 30 minutes.

Il se conserve par congélation et lyophilisation.

— *Culture :* on cultive les adénovirus sur cultures de tissus : cellules HeLa, fibroblastes de tissu adénoïdien, épithélium embryonnaire humain et enfin, culture de rein de singe qui, selon Lepine (111), se prêterait mieux à la différenciation des types d'adénovirus. En effet, ceux-ci provoquent, en culture, des lésions cytopathogènes caractéristiques et nous renvoyons pour leur étude détaillée aux travaux de Barski (85), Lepine et Chany (111), Drouhet (94), Prunieras, Chardonnet et Sohier (116) et Enjalbert (95). Signalons seulement que le virus se multiplie strictement à l'intérieur du noyau des cellules, dans lequel on a noté (Morgan, cité par Thiaucourt) l'arrangement de type cristallin du virus.

— *Transmission expérimentale :* les adénovirus se transmettent expérimentalement à l'homme mais ne donnent aucune maladie expérimentale à l'animal ; toutefois, le lapin, après des inoculations répétées, élabore des anticorps abondants.

L'inoculation à l'œuf embryonné est vouée à l'échec (Hilleman).

— *Classification, différents types :* toutes leurs propriétés font des adénovirus un groupe virologique particulier à l'intérieur duquel on distingue de nombreux types différents :

En pathologie humaine, les types 3, 4, 7 et 7a, 14, occasionneraient des maladies respiratoires aiguës, le type 3 serait plus particulièrement responsable de la fièvre pharyngo-conjonctivale, le type 8 de la Kérato-conjonctivite épidémique, les types 1, 2, 5 et 6 sont latents ou provoquent des infections sporadiques. Les autres ont un rôle pathogène encore imprécis, certains ont été isolés chez des animaux (Bordet - 89 - 90 ; Bertoye - 88).

ÉPIDÉMIOLOGIE

— *Dans les collectivités militaires* (Hilleman et Werner, Rowe et Huebner (119) et, d'une façon générale, dans les milieux fermés où se font des apports massifs d'individus neufs (recrues), la maladie se présente sur le mode épidémique. Les malades sont contagieux pendant environ dix jours.

— *En dehors de ces circonstances particulières,* la maladie revêt la forme sporadique. Les porteurs sains, les formes inapparentes ou larvées sont extrêmement nombreuses. Le pourcentage important (20 à 25 % pour Paccaud - 168) d'individus sains possédant des anticorps spécifiques montre que les adénovirus sont très largement répandus dans le monde.

— Le mode de contage est uniquement direct de l'homme à l'homme et la porte d'entrée serait surtout oculaire (Jawetz - 106).

Il existe une intrication fréquente des infections à adénovirus avec des épidémies de grippe A ou B, signalée par les auteurs américains et hollandais et sur laquelle a insisté Sohier (121).

Enfin, tout récemment, les auteurs chinois (107) ont montré la responsabilité des adénovirus dans certains cas de pneumonie compliquant la rougeole.

CLINIQUE

— *La maladie expérimentale humaine* a été réalisée par de nombreux auteurs, tant l'infection respiratoire que la conjonctivite. Citons les travaux de Ginsberg et ses collaborateurs (100) qui ont mis en évidence la responsabilité des adénovirus dans une maladie respiratoire aiguë reproduite expérimentalement chez des volontaires et ce, huit ans après cette expérimentation.

— *La forme respiratoire aiguë,* au cours de laquelle Hilleman isola la souche RI 67, revêt le type pseudo-grippal, avec souvent une

angine et des adénopathies cervicales, et parfois, des pneumonies atypiques ainsi que cela a été confirmé par tous les auteurs, et en particulier en France, par SOHIER. Cette forme serait due surtout aux types 3, 4, 7, 7a et 14.

Les formes graves sont rares et semblent l'apanage des jeunes enfants (LELONG et LEPINE - 109 ; DROUHET - 94 ; BOUCHER et SOHIER - 91 ; OSADA et HANAYAMA - 115).

— Deux autres formes cliniques des infections à adénovirus sont décrites :

— *la fièvre pharyngo-conjonctivale* caractérisée par une association assez évocatrice de conjonctivite, d'angine et de fièvre ; elle serait due au type 3.

SOHIER a mentionné trois cas avec adénopathies cervicales et angines mais sans conjonctivite, dus au type 7a.

— la *Kérato-conjonctivite épidémique* serait due au type 8.

— *On signale enfin :*

— des adénites mésentériques (KJELLEN - 108) ;

— des splénomégalies (SOHIER : 10 fois sur 39) ;

— des éruptions (NEVA et ENDERS - 114 ; SOHIER - 123 ; FUKUMI - 99) ;

— des atteintes nerveuses : encéphalite (LELONG et LEPINE) et atteintes neurologiques graves (ENJALBERT - 95) ;

— des atteintes rénales (SOHIER - 122).

DIAGNOSTIC

La clinique étant rarement évocatrice, c'est le laboratoire qui établit le diagnostic des affections à adénovirus.

— Les épreuves d'orientation non spécifiques :

— Les formule et numération sanguine montrent soit une leucocytose, soit une leucopénie et parfois, des cellules basophiles atypiques signalées par SOHIER.

— Les recherches d'agglutinines froides et d'agglutinines anti-streptocoque MG sont toujours négatives. SOHIER, qui a trouvé des cas comportant des taux relativement faibles d'agglutinines froides, les interprète comme une intrication possible de deux affections différentes.

— Les épreuves de certitude :

1° L'isolement du virus n'apporte pas dans le cas particulier de certitude absolue au diagnostic, car les virus latents sont fré-

quents. On peut isoler les adénovirus, au cours des premiers jours de la maladie, dans les liquides de lavage de gorge, de conjonctive et dans les selles ; on a pu en mettre en évidence dans les liquides céphalo-rachidiens, et dans les poumons et le cerveau de cas mortels (LELONG). Les inoculations se font sur cellules HeLa, sur rein de singe ou sur une autre culture de tissus. La constatation des lésions cytopathogènes spécifiques se fait après un temps variable. La souche est identifiée au moyen de sérums neutralisants.

2° Les techniques sérologiques sont les plus valables :

a) La mise en évidence des anticorps neutralisants permet le diagnostic du type de l'adénovirus en cause. Cette technique longue et délicate est réservée aux laboratoires très spécialisés.

b) La réaction de fixation du complément en présence d'un antigène de groupe, préconisée par ROWE et HUEBNER, permet de faire simplement le diagnostic de la maladie.

Si l'on dispose de deux prélèvements de sérum, une franche variation du titre des anticorps spécifiques d'un prélèvement à l'autre est nécessaire ; si l'on ne dispose que d'un seul prélèvement, il faut, selon SOHIER (124), exiger un titre égal ou supérieur à 1/64 pour incriminer raisonnablement les adénovirus dans une infection récente. Cet auteur note que le taux des anticorps persiste élevé pendant une période pouvant dépasser un an.

c) FRIEDMAN et BENNETT (98) ont proposé, en 1957, un test fondé sur l'hémagglutination des globules rouges de mouton traités par l'antigène. Cette réaction serait plus spécifique que la fixation du complément, mais ne s'est pas généralisée.

Enfin, ROSEN a publié une réaction d'inhibition de l'hémagglutination des hématies de macaque ou de rat par les adénovirus.

L'IMPORTANCE DES ADÉNOVIRUS DANS L'ÉTIOLOGIE DES MALADIES RESPIRATOIRES AIGUËS

— En milieu militaire, l'importance de ces virus est considérable : ROWE évalue sa participation à 1/5 dans les maladies respiratoires des recrues de la marine ; HILLEMAN chiffre à 60 % le rôle des adénovirus dans les affections respiratoires aiguës des jeunes recrues et à 14,5 % chez les cadres. Soixante-dix-sept pour cent des recrues présentent une augmentation significative du taux des anticorps fixant le complément. Un quart seulement de ces affections a nécessité l'hospitalisation, un quart a été traité à l'infirmerie, le reste des sujets n'a pas présenté de signes cliniques.

Thiaucourt note la rareté de la pneumonie atypique (16 cas sur 100 dans une épidémie particulièrement grave) (126). Sohier (122-123), en 1957, confirme la prépondérance du syndrome grippal banal et note seulement cinq foyers pulmonaires radiologiques sur 39 malades hospitalisés.

Morichau-Beauchant (112), de 1959 à 1960, parmi 1.737 sérums de malades testés par la réaction de fixation du complément au Centre de Transfusion Réanimation de l'Armée Jean-Julliard, a découvert dans 123 cas (7 %) un titre d'anticorps significatif ou une augmentation de quatre fois le titre initial ; 79 de ces malades étaient atteints de pneumopathie aiguë.

— En milieu civil, il semble que la morbidité due aux adénovirus soit faible. Aux U.S.A., Jordan, Werner et Price, estiment que les adénovirus sont responsables de 2 à 4 % des affections respiratoires.

Suzuki (125) incrimine les mêmes virus dans 2,5 % des maladies respiratoires de l'adulte mais note un pourcentage plus élevé chez l'enfant. Bernard et Tamalet ont rencontré dix fois les adénovirus dans l'étiologie de 83 cas de pneumonies atypiques, chez le nourrisson et l'enfant. Paccaud (168), à Genève, donne un pourcentage moyen de morbidité pour les adénovirus, de 8,5 % avec un maximum de 1 à 5 ans, 10 à 15 ans et 20 à 29 ans (enfants et recrues). Ces chiffres contrastent avec ceux qui évaluent la proportion de sujets sains possédant des anticorps spécifiques des adénovirus, proportion qui croît avec l'âge, ainsi que l'ont montré Rowe, Huebner, Hilleman, puis Paccaud qui note dans la population la présence d'anticorps spécifiques dans 20 à 25 % des cas. Entre 40 et 70 ans, presque tous les sérums contiennent des anticorps spécifiques pour plusieurs types d'adénovirus (Huebner et coll.). Werner (128) pense que les cas sporadiques sont rares et que la présence fréquente des anticorps est la conséquence d'une série d'épidémies localisées.

VACCINATION

Un vaccin actif, en vue de la prévention des affections à adénovirus, offre un grand intérêt pour les collectivités militaires comme le montre à l'évidence l'étude épidémiologique de ces affections. Les auteurs américains ont produit plusieurs vaccins polyvalents (Hilleman - 103 ; Bell, Hantover, Huebner et Loosli - 87) qui se sont révélés efficaces.

LES VIRUS DE L'ORNITHOSE ET DE LA PSITTACOSE

HISTORIQUE

C'est à RITTER (175) que revient le mérite d'avoir, en 1879, attribué à des perroquets débarqués à Hambourg, la responsabilité d'une affection respiratoire aiguë observée en Suisse. En 1892, DUBIEF (144) a relaté une épidémie de cette maladie survenue à Paris. Afin d'en souligner l'origine, MORANGE (166) a proposé en 1895, le nom de psittacose pour désigner cette affection. NOCARD et MORANGE ont isolé, sur des perruches malades, une salmonella (*Bacillus Psittacosis*) qu'ils pensaient être responsable de la maladie.

En 1930, partie d'Argentine, par l'intermédiaire de perruches exportées de ce pays, une grande pandémie de psittacose s'est déroulée pendant deux ans environ.

PACHECO et O'BIER (169), au Brésil, ont montré en 1930 la filtrabilité de l'agent responsable d'une épizootie de psittacose. Ils en ont décrit les caractères principaux l'année suivante.

De leur côté, BEDSON et WESTERN (134) avaient, en 1930, découvert le virus et, fait capital, l'avaient transmis au cobaye et à la souris. De nombreux auteurs ont confirmé la nature filtrable de l'agent de la psittacose (SACQUEPEE et FERRABOUC - 178 ; ARMSTRONG et MAC COY - 129). Toujours en 1930, LEWINTHAL (159), puis COLES (143), ont découvert dans les organes de perroquets malades, de petits corpuscules qu'ils ont appelé *Mycobacterium psittacosis*. LILLIE (160), la même année, a mis en évidence chez l'homme et l'animal malades, des corpuscules coccoïdes de 0,2 à 0,3 microns, colorables au Giemsa et qu'il a considérés comme des rickettsies. Ultérieurement, les travaux de BEDSON, MEYER et EDDIE doivent être cités.

En 1938, une épidémie d'une maladie analogue à la psittacose sévit aux îles Féroé. RASMUSSEN (174) montra la responsabilité d'oiseaux de mer, les Pétrels, émigrés des Shetlands. Puis PINKERTON et SWANK (171), en 1940, découvrirent un virus comparable à celui de la psittacose chez un pigeon expérimentalement carencé en thiamine. De nombreux auteurs confirmèrent la présence du virus chez les pigeons, tant urbains que sauvages.

En 1941, EDDIE et FRANCIS (145) mirent en évidence le virus chez le canard, MEYER et EDDIE (165), l'année suivante, chez le poulet.

Ainsi s'affirmait la diversité des réservoirs de virus, et MEYER

(163) proposa, en 1942, d'appeler Ornithose les manifestations diverses, souvent bénignes, observées chez l'homme à la suite de contacts avec des oiseaux très divers, et de réserver le terme de Psittacose à la maladie aiguë, souvent grave, transmise par les psittacidés.

LE VIRUS

1° Caractères généraux

a) *Morphologie.*

Il s'agit d'un élément de 200 à 350 millimicrons de diamètre (Lillie - 160 ; Lazarus et Meyer - 154 ; Bedson - 130 ; Levinthal). Au microscope électronique, les particules sont sphériques et entourées d'une capsule (Crocker et Williams, cités par Giroud - 150).

Le germe est visible dans les cellules du système réticulo-endothélial, au microscope ordinaire, sous forme de corpuscules LCL (Levinthal, Coles, Lillie), colorables au Giemsa, de 0,2 à 0,3 microns de diamètre.

b) *Sensibilité aux agents physico-chimiques.*

Le virus est détruit par la chaleur, les rayons ultra-violets (Bolotovski - 137). Il perd son pouvoir infectant dans la glycérine et le formol mais ce dernier lui conserve son pouvoir antigènique (Bedson). Il est inactivé par la chloramine et le lysol (Bolotovski). Il se conserve au froid pendant un an à moins 60°C et à moins 30°C après lyophilisation (Lepine - 155).

c) *Composition chimique.*

Lepine et Sautter (156) ont montré, en 1946, que le virus contient de l'acide désoxyribonucléique. Benedict et O'Brien (136) ont établi en 1956, que l'antigène global, pouvant servir à la réaction de fixation du complément, est une substance glucido-lipido-polypeptidique rappelant les antigènes bactériens.

2° Inoculation à l'animal

La souris est l'animal de choix (Bedson) : inoculée par voie péritonéale, elle fait une maladie mortelle et l'on retrouve le virus dans le liquide péritonéal. Par voie cérébrale, on obtient une encéphalite mortelle. Le cobaye, infecté par voie péritonéale, présente une maladie inapparente et par voie cérébrale, une maladie à symptomatologie nerveuse (Giroud) ; le singe, inoculé par voie trachéale, une pneumonie.

3° Culture du virus

Elle se fait presque exclusivement dans l'œuf de poule embryonné. Après des essais sur la membrane chorio-allantoïdienne

et dans la cavité amniotique, c'est essentiellement dans le sac vitellin d'œufs incubés de sept jours qu'on cultive le virus actuellement. Après six jours à 34°C, on observe de très nombreux éléments intra et extra-cellulaires mis en évidence par la coloration de Stamp ou de Giemsa (GIROUD - 150).

4° Classification

Il s'agit d'un virus, filtrable et incapable de se multiplier en dehors d'un milieu vivant. Cependant, sa grande taille, sa composition chimique et antigènique, ses affinités tinctoriales, l'éloignent des véritables ultravirus. De nombreux auteurs (LILLIE, BEDSON, LEPINE et SAUTTER, GIROUD) l'ont rapproché des rickettsies. Mais, comme le fait remarquer VIEUCHANGE (181), il n'existe pas d'arthropode hôte intermédiaire de ce virus comme on en trouve pour les rickettsies. Un dernier caractère différencie cet agent infectieux des ultravirus, c'est sa sensibilité aux antibiotiques (BEDSON et MAY - 133 ; RAISTRICK - 173 ; LEPINE - 155). Les agents de l'ornithose et de la psittacose et tous ceux qui s'en rapprochent (virus du trachome, de la lymphogranulomatose vénérienne, de la lymphoréticulose bénigne d'inoculation) forment donc une famille microbiologique à part, située entre virus et rickettsies, celle des miyagawanelles.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Il convient de se référer à l'excellente mise au point de ROGER et LEPINE (177), dans laquelle on trouvera une importante bibliographie.

En bref, on dénombre quatre réservoirs de virus différents :

— les psittacidés, les plus anciennement connus ;

— les oiseaux migrateurs : c'est la maladie des îles Féroé ;

— les pigeons urbains (PINKERTON et SWANK, COLES, MEYER, EDDIE et, en France, LEPINE et SAUTTER en 1951 - 157) ;

— les élevages d'oiseaux domestiques : canards, dindons, poulets, ainsi que l'ont montré surtout les auteurs américains.

Au total, en 1958, 98 espèces d'oiseaux dont 57 psittacidés étaient reconnus porteurs de virus.

La voie de pénétration du virus chez l'homme est essentiellement respiratoire, par contact accidentel ou professionnel avec un oiseau porteur qui élimine le virus de façon massive par ses selles. La contamination par morsure de perroquet est classique et dangereuse mais rare. Il existe une forte proportion de porteurs sains parmi les oiseaux.

La transmission inter-humaine est rare. ELLICOT et HALLIDAY (146) en signalaient quatre cas en 1930. MEYER et EDDIE (164) citent un cas

de porteur humain de virus. Enfin, ROGER et LEPINE (177) dénombrent 30 cas d'ornithose par contage humain dans la littérature. On comprend ainsi le caractère sporadique de la maladie, les épidémies fort rares résultant de contaminations simultanées par des oiseaux infectés (ROGER et LEPINE).

CLINIQUE

On peut décrire, avec LEPINE (155), trois grandes formes de la maladie :

— *la forme pneumonique* qui revêt la symptomatologie des pneumopathies atypiques avec ses signes cliniques polymorphes, ses signes radiologiques persistants (type pneumonie hilifuge ou opacités zonaires), avec très souvent, ce qui serait relativement caractéristique, des adénopathies hilaires, ainsi que des troubles de ventilation du type atélectasie en bande (BOUCHER - 140) ;

— *la forme grippale simple,* sans manifestations pulmonaires (que BOUCHER trouve être plus souvent une forme de début de la précédente qu'une forme clinique isolée) ;

— *la forme typhoïde.*

Signalons encore les manifestations méningées et exanthématiques reconnues par GIROUD (152) et les localisations ou complications complexes dénoncées par GERNEZ RIEUX.

Les affections à virus ornithosique sont sensibles aux antibiotiques à large spectre.

Enfin, comme l'ont montré BOUCHER puis PLAUCHU (141 et 172), certaines formes traînantes bénéficieraient de la bronchoscopie avec attouchement des bronches malades par l'adrénaline et les anesthésiques, traitement qui semble déclencher le processus de guérison.

IMPORTANCE DE L'ORNITHOSE DANS L'ÉTIOLOGIE DES PNEUMOPATHIES A VIRUS

Les statistiques varient selon les régions et les auteurs.

— Aux U.S.A., la place de l'ornithose dans l'étiologie des pneumopathies atypiques est estimée de 10 à 25 %.

— En Angleterre, BEDSON a donné le chiffre de 10 %.

— En France, LEPINE et SAUTTER évaluaient en 1951 cette proportion à 6,25 %, jugée ensuite un peu faible par ROGER et LEPINE. En 1953, BOUCHER et SAUTTER (140) ont trouvé, dans la collectivité militaire, 12,97 % d'ornithose sur 262 cas examinés.

En 1955, M^me^ LARENG ANDRIEU (153), à Toulouse, sur 145 sujets supects de virose broncho-pulmonaire, n'a mis en évidence qu'un seul

cas d'ornithose ; et aucun des 291 sérums examinés à titre de témoins ne contenait d'anticorps spécifiques de l'ornithose.

E. Moreigne et L. Mollaret (167) ont signalé en 1957, à Saint-Tropez, une vingtaine de cas d'ornithose, causés par une exposition d'oiseaux exotiques.

En 1959, Gernez Rieux et ses collaborateurs (149) ont trouvé 229 sérums positifs pour la réaction de fixation du complément sur 2.934 sujets testés, soit 7,7 %. Paccaud (168), à Genève, entre 1956 et 1960, a donné un taux de morbidité de 7,1 % pour l'ornithose. Bernard et Tamalet, en 1960, n'ont mis en évidence l'ornithose qu'une seule fois par la réaction de fixation du complément chez 83 enfants atteints de broncho-pneumopathies présumées virales (58).

MÉTHODES DE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

On sait qu'en présence d'une pneumopathie atypique, on doit, ainsi que le précise Turiaf (180), mettre en œuvre deux types de recherche :

1° Les épreuves non spécifiques dites d'orientation

— la formule sanguine peut montrer une inversion de la formule leucocytaire ;

— la présence dans le sérum d'agglutinines pour les hématies 0, agissant à froid, à un faible taux (Boucher) ;

— l'agglutination du streptocoque M.G. (trouvée plusieurs fois positive par Sohier chez des malades de Boucher) ; par contre, les agglutinines anti-Gallus sont constamment absentes ici ;

— enfin, les réactions sérologiques de la syphilis sont transitoirement positives ou dissociées dans 64 % des cas (Boucher).

2° Les épreuves spécifiques dites de certitude

A. - *Isolement du virus.*

Préconisé par Rivers et Berry en 1932 (176), par inoculation des produits pathologiques à la souris, cet isolement se réalise actuellement par inoculation dans le sac vitellin de l'œuf embryonné de l'expectoration ou du liquide de lavage pharyngé. Cette technique est délicate.

B. - *Mise en évidence des anticorps sériques spécifiques :*

a) Méthode de séro-neutralisation.

L'expérience a montré les difficultés d'une telle technique dans le cas particulier (Lépine).

b) La fixation du complément par le sérum du malade en présence de l'antigène spécifique a été proposée par Bedson (132) en 1935, pour le diagnostic de la psittacose. Depuis lors, de nombreux auteurs l'ont préconisée et c'est actuellement la méthode couramment utilisée dans la pratique pour le diagnostic des maladies dues au virus du groupe ornithose-psittacose (Hilleman, Lépine, Sohier, Boucher, Lareng-Andrieu).

La réaction devient positive à partir du neuvième jour environ. On peut reprocher à cette méthode son manque de spécificité ; en effet, tous les virus de la famille des miyagawanelles provoquent l'apparition d'anticorps sériques réagissant positivement avec l'antigène utilisé.

L'idéal est d'opérer sur deux échantillons de sérum, l'un prélevé au début de la maladie, l'autre 10 à 15 jours après, et d'observer l'élévation du taux des anticorps. Lorsque le prélèvement précoce manque, un échantillon très tardif permet de constater la chute franche du taux des anticorps qui est aussi significative. Lorsque l'on ne dispose que d'un seul sérum, l'interprétation d'un résultat positif est beaucoup plus délicate ; Peillard, Sohier et Gineste (170) indiquent que le titre de 1/32 doit faire envisager l'existence d'une infection récente. Ces auteurs soulignent toutefois que ce titre n'est valable que pour une technique, une région et une interprétation rigoureusement identique.

c) En 1958, Benedict et O'Brien (136) ont décrit une méthode d'agglutination passive des globules rouges de mouton préalablement sensibilisés par un antigène soluble.

d) Matthiesen et Volkert (161), en 1958, ont proposé de remplacer, dans les diverses réactions sérologiques courantes, l'antigène spécifique par un antigène bactérien (Anitratum) qui aurait un comportement immunologique analogue.

e) Enfin, la méthode de micro-agglutination de Giroud peut être utilisée pour le diagnostic de l'ornithose comme pour celui des rickettsioses.

AUTRES AGENTS VIRAUX SUSCEPTIBLES D'ATTEINDRE LE TRACTUS RESPIRATOIRE

Nous passerons rapidement en revue dans ce chapitre un certain nombre d'agents infectieux n'ayant pas fait l'objet de recherches personnelles : les uns sont régulièrement responsables de maladies respiratoires aiguës (rickettsia Burneti, agent d'Eaton et, plus accessoirement, les réovirus — anciens virus ECHO 10 — les virus respiratoires syncytiaux du chimpanzé, les virus JH, 2060 et Coe) ; d'autres virus provoquent souvent, au cours de l'infection, une atteinte des voies respiratoires supérieures (entérovirus, virus des fièvres éruptives) ; les derniers enfin déterminent exceptionnellement une broncho-pneumopathie (virus de la chorioméningite lymphocytaire, des hépatites épidémiques, des oreillons, du zona et le virus Coxsackie B).

RICKETTSIA BURNETI

Agent de la fièvre de Queensland, décrite en Australie en 1935, cette rickettsie fut découverte par BURNET dans les cellules réticulo-endothéliales de la mœlle et de la rate de souris contaminées au laboratoire.

Caractères microbiologiques

Comme les autres rickettsies, c'est un corpuscule filtrable mais visible au microscope ordinaire, colorable au Giemsa, dont le diamètre est compris entre 0,3 et 0,5 micron.

Ce germe est tué par chauffage à 50° C et par les antiseptiques ordinaires. Il est sensible aux antibiotiques à large spectre. Il conserve son pouvoir infectant après dessication et congélation. Sa structure est très proche de celle des bactéries.

Culture : Comme les virus, les rickettsies ne se reproduisent pas en dehors des cellules vivantes. Le milieu de culture le plus utilisé est le sac vitellin de l'œuf inoculé du cinquième au septième jour de son incubation.

Inoculation : Par voie péritonéale, rickettsia Burneti provoque une maladie fébrile avec adhérences péritonéales chez le cobaye. La souris présente une réaction fébrile avec splénomégalie.

Au point de vue antigènique, contrairement aux autres rickettsies, l'agent de la fièvre Q ne détermine pas, dans l'organisme infecté, la formation d'agglutinines pour un Proteus, mais seulement d'anticorps spécifiques.

La maladie humaine

Elle revêt deux aspects :

— une forme fébrile pure ;

— une forme pulmonaire reproduisant assez fidèlement le tableau de la pneumonie atypique.

GIROUD a décrit des cas comportant une éruption maculo-papuleuse.

Épidémiologie

Zoonose atteignant les animaux sauvages et domestiques (moutons, chèvres, bovins), la fièvre Q est surtout une maladie professionnelle des individus en contact avec les animaux. Le germe est éliminé dans les urines, le lait, les annexes fœtales. La voie de pénétration est digestive, respiratoire, oculaire ou transcutanée. Il existe en Australie une tique transmettant la maladie, à l'animal seulement, à partir du réservoir de virus : un petit marsupial. Par contre, et c'est là un caractère très particulier à cette rickettsiose, la contamination de l'homme sans hôte intermédiaire est habituelle. GIROUD a insisté sur le contage humain par des poussières virulentes.

Les méthodes de diagnostic

1) *Isolement du germe :* Il est possible à partir du sang du malade, par deux méthodes.

— Inoculation au cobaye ou à la souris chez lesquels on recherche les inclusions caractéristiques dans le système réticulo- endothélial.

— Culture dans le sac vitellin de l'œuf incubé où l'on peut identifier le germe à l'aide d'immun-sérums.

2) *Sérologie :* Elle tient une place prépondérante dans le diagnostic biologique. Deux techniques sont applicables :

— La réaction de fixation du complément pour laquelle un taux de 1/16 devrait être exigé pour envisager une infection récente.

— La réaction de micro-agglutination des rickettsies (GIROUD) fournit des résultats plus précoces et des titres légèrement supérieurs (LENNETTE).

L'AGENT D'EATON

En 1944, Eaton découvrit un agent infectieux particulier, de caractère viral, chez des malades atteints de pneumopathie avec agglutinines froides. Il put inoculer cet organisme à la cavité amniotique de l'œuf incubé et réaliser des pneumonies expérimentales chez le rat et le hamster.

La découverte des adénovirus fit un peu oublier le virus d'Eaton, mais récemment, les travaux de REIMANN qui l'isola à nouveau en 1958 et de LIU, le remirent en lumière. Sa culture étant difficile, il reste pour cette raison mal connu.

Il s'agit d'un élément filtrable, de 180 à 250 millimicrons de diamètre.

L'infection qu'il détermine s'accompagne de la présence, dans le sérum des individus atteints, d'hémagglutinines agissant à froid à des taux élevés dans une forte proportion des cas. On décèle souvent, par ailleurs, des agglutinines anti-streptocoque MG. En 1957, LIU mit en évidence dans le sérum de patients, des anticorps fluorescents se fixant sur les lésions spécifiques de l'embryon de poulet infecté.

Clinique

La maladie humaine représente le type même de la pneumopathie atypique avec ses images radiologiques caractéristiques. COOK estime que 10 % des infections non bactériennes du tractus respiratoire chez l'enfant sont dues au virus d'Eaton. Cette proportion est inférieure en France. Un caractère particulier de ces pneumopathies est leur sensibilité aux antibiotiques (J.L. JULLIEN).

Diagnostic

1° Il est possible mais difficile d'isoler l'organisme d'Eaton à partir des sécrétions pharyngées des malades.

2° Les tests sérologiques :

— La recherche des anticorps fluorescents est réservée à certains laboratoires spécialisés.

— La constatation d'un titre élevé d'agglutinines froides, avec ou sans agglutination du streptocoque MG, est de grande valeur.

D'autre part, la négativité des réactions sérologiques concernant les autres virus respiratoires est un élément appréciable du diagnostic.

LES ENTÉROVIRUS

— Les virus poliomyélitiques, les virus Coxsackie A sont responsables de nombreuses affections des voies respiratoires supérieures. On connaît les « grippes estivales » dues aux poliovirus.

— Les virus ECHO 8, 11 et 20 sont susceptibles de provoquer des bronchites et des laryngites aiguës.

— La dissémination de ces virus se fait très rapidement dans les collectivités fermées (crèches). Il semble bien qu'à côté de la transmission par les selles, la voie aérienne joue un grand rôle dans le mode de contage (PACCAUD).

— Le diagnostic repose sur deux méthodes :

1° Isolement du virus sur un milieu approprié (cultures de rein de singe ou de cellules HeLa pour les virus poliomyélitiques, souriceau nouveau-né pour les virus Coxsackie A).

2° Réaction de séro-neutralisation.

LES RÉOVIRUS (anciens virus ÉCHO 10)

Ils forment un nouveau groupe de virus, isolés dans les selles d'enfants atteints de maladies des voies respiratoires supérieures. Ce sont des virus hémagglutinants très répandus chez l'homme.

Faciles à isoler en culture de tissus, les trois types connus possèdent un antigène commun fixant le complément. Le diagnostic sérologique de la maladie qu'ils provoquent peut être fait également par les réactions d'inhibition de l'hémagglutination, permettant d'identifier le type de réovirus en cause.

LES VIRUS RESPIRATOIRES SYNCYTIAUX

Ils furent découverts aux Etats-Unis chez le chimpanzé et seraient responsables de laryngites et de pneumonies infantiles. L'isolement du virus en cultures de tissus, les épreuves sérologiques de séro-neutralisation et de fixation du complément permettent le diagnostic.

LES VIRUS JH, 2060 ET COE

Les deux premiers ont une parenté antigènique et se rencontrent chez des enfants et des recrues atteints de coryza. Ils possèdent des propriétés cytolytiques dont la lenteur rend difficile l'épreuve de séro-neutralisation (PACCAUD).

Ils n'ont pas d'antigène fixant le complément.

Le virus Coe, agent de coryza et de pharyngite, peut être diagnostiqué au moyen de la réaction de fixation du complément. Son épidémiologie est mal connue.

VIRUS DES FIÈVRES ÉRUPTIVES

Les virus de la vaccine, de la variole, de la varicelle et du zona, de la rougeole et de la rubéole sont susceptibles de provoquer des manifestations broncho-pulmonaires. On peut y ajouter le virus ourlien.

D'une façon générale, le seul problème qui se pose est celui de savoir s'il s'agit d'une localisation virale ou d'une complication par surinfection microbienne.

AUTRES VIRUS

— Le virus de la chorioméningite lymphocytaire d'ARMSTRONG et LILLIE, découvert par ces auteurs en 1934.

— Le virus de la mononucléose infectieuse.

— Le virus Coxsackie B, agent de la maladie de BORNHOLM.

— Les virus des hépatites épidémiques, incultivables et non transmissibles à l'animal.

Dans le cas, assez rare, où ces virus sont responsables de maladies broncho-pulmonaires isolées, le diagnostic ne peut être tenté que par le laboratoire :

— Virus d'Armstrong et Coxsackie B :

  — Isolement du virus par inoculation à la souris ou au cobaye pour le premier, sur cultures de rein de singe ou de cellules HeLa pour le second.

  — Recherche des anticorps neutralisants ou fixant le complément.

— Mononucléose infectieuse :

  — Réaction de Paul et Bunnel.

MISE EN ÉVIDENCE D'ANTICORPS CONTRE LES VIRUS DE LA GRIPPE A DE LA GRIPPE B, DE L'ORNITHOSE ET CONTRE LES ADÉNOVIRUS DANS LA RÉGION DE MARSEILLE

Nous présentons les résultats obtenus par la réaction de fixation du complément pratiquée sur des sérums adressés au Laboratoire de Virologie de la Faculté de Médecine de Marseille. Tous les sérums ont été testés avec les antigènes des grippes A et B, de l'ornithose et des adénovirus ; certains d'entre eux l'ont été avec l'antigène de la fièvre Q et une grande partie avec l'antigène Sendaï (les résultats concernant ce dernier virus ont fait l'objet d'une étude particulière).

La recherche des hémagglutinines à froid a été effectuée sur tous les sérums.

Enfin, quelques-uns des échantillons ont été soumis à la réaction de Hirst (Laboratoire de M^lle^ CATEIGNE, Institut Pasteur de Paris). Nos résultats concernent 744 sérums fournis par 596 malades, de tous âges et des deux sexes, hospitalisés ou soignés en ville, de 1959 à 1962, pour des infections respiratoires aiguës dans la grande majorité des cas.

Les techniques employées seront décrites ultérieurement.

Les résultats suivants ont été considérés comme positifs :

— Hémagglutinines à froid : à partir de 1/40.

— Grippes A et B, ornithose et fièvre Q : à partir de 1/16.

— Adénovirus : à partir de 1/64 (critères de R. SOHIER).

L'augmentation importante du titre des anticorps entre deux prélèvements, l'un précoce, l'autre tardif, a une valeur diagnostique indiscutable. Nous considérons également comme significatif le fait que le taux d'anticorps diminue entre deux prélèvements tardifs. Enfin, si le titre reste inchangé entre les deux échantillons de sérum, on doit exiger le titre de 1/32 pour les grippes A et B, l'ornithose et la fièvre Q (BERNARD et TAMALET).

N.B. — Si l'on ne dispose que d'un seul sérum, il est prudent, dans la pratique, d'exiger un titre minimum de 1/32 au lieu de 1/16 qui reste un titre de présomption (TAMALET et CHARPIN - 183).

Nous avons relevé 205 résultats positifs parmi les 596 malades dont le sérum a été examiné.

— 90 fois le virus grippal A peut être considéré comme seul responsable du syndrome que présentait le malade. Une grande partie de ces affections se sont produites lors de l'épidémie de 1959 et les réactions de Hirst révélèrent la responsabilité du virus A2 asiatique.

— 29 cas de grippe B ont été mis en évidence, dont 13 au cours de la seule année 1962, une épidémie ayant sévi parmi le personnel de la S.N.C.F.

— 26 fois le sérum examiné contenait des anticorps contre les deux virus grippaux A et B.

— 23 malades présentaient des anticorps contre les adénovirus, parmi lesquels seulement 3 adultes.

— Par ailleurs, nous avons relevé 5 cas d'ornithose, 3 de fièvre Q et 5 de pneumonie atypique primitive avec agglutinines froides.

— 15 sérums contenaient des anticorps contre deux virus :
  — 5 contre le virus grippal A et le virus Sendaï ;
  — 4 contre le virus grippal A et les adénovirus ;
  — 1 contre le virus grippal A et l'agent de l'ornithose ;
  — 3 contre le virus grippal B et le virus Sendaï ;
  — 1 contre le virus grippal B et l'agent de la fièvre Q ;
  — 1 contre le virus de l'ornithose et le virus Sendaï.

— 9 sérums ont été reconnus porteurs d'anticorps contre trois, voire quatre virus :
  — 1 contre les virus grippaux A et B, le virus Sendaï et l'agent de la fièvre Q ;
  — 4 contre les virus grippaux A et B et le virus Sendaï ;
  — 2 contre le virus grippal B, le virus Sendaï et les adénovirus ;
  — 1 contre les virus grippaux A et B et contre l'agent de la fièvre Q ;
  — 1 contre les virus grippaux A et B et le virus de l'ornithose.

N.B. — Les tableaux III et IV rassemblent tous les cas complexes comportant un résultat positif vis-à-vis de l'antigène Sendaï.

L'interprétation de ces réponses multiples, souvent délicate, est fondée essentiellement sur les titres respectifs des anticorps et leur évolution. Souvent le clinicien devra se contenter du diagnostic d'affection d'origine virale.

Nous concluerons en exprimant nos résultats en pourcentages. Sur 596 malades, nous avons trouvé 34 % de résultats positifs se répartissant ainsi :

Grippe A	15,1 %
Grippe B	4,8 %
Adénovirus	3,8 %
Ornithose	0,8 %
Agglutinines froides isolées	0,8 %
Affections virales avec présence d'anticorps contre plusieurs virus	8,3 %

En ne considérant que les résultats positifs, les pourcentages sont les suivants :

Grippe A	43,9 %
Grippe B	14,1 %
Adénovirus	11,2 %
Ornithose	2,4 %
Agglutinines froides	2,4 %
Plusieurs virus	24,3 %

On remarque la grande prédominance de la grippe A et la présence non négligeable de la grippe B. Par ailleurs, les anticorps antigrippaux A ou B sont pratiquement toujours présents dans les sérums contenant deux ou plusieurs sortes d'anticorps. Nous attirons d'autre part l'attention sur le fait que les affections à adénovirus ont été rencontrées essentiellement chez les enfants, et sur la rareté du diagnostic sérologique de l'ornithose dans notre région.

MISE EN ÉVIDENCE D'ANTICORPS CONTRE LE VIRUS PARA-INFLUENZA 1 (SENDAI) DANS LA RÉGION DE MARSEILLE

Cinq cent trente-neuf échantillons de sérum provenant de quatre cent trente-cinq malades ont été soumis à la réaction de fixation du complément avec l'antigène Sendaï. Tous ont été testés parallèlement, par la même réaction, avec les antigènes grippaux A et B, les adénovirus et l'antigène ornithosique et par la réaction d'hémagglutination à froid. La recherche des anticorps fixant le complément avec l'antigène de la fièvre Q n'a été effectuée que pour certains sérums.

L'antigène Sendaï utilisé provient d'une souche de virus du Central Public Health Laboratory de Colindale (Londres).

Il est représenté par du liquide allantoïque infecté conservé à — 70°C. On en réalise une suspension à 10^{-2} en sérum physiologique, additionnée de 2.000 unités de pénicilline et de 1.000 microgrammes de streptomycine par ml. On inocule 0,1 ml de cette suspension dans la cavité allantoïque d'œufs incubés de 10 jours. Ces œufs sont placés à 36°C pendant 3 jours, puis à 4°C pendant 24 heures. On détermine le pouvoir infectant du liquide allantoïque de chaque œuf par un test d'agglutination des hématies de poulet avec une dilution au 1/5 de ce liquide. L'ensemble des liquides retenus est centrifugé à 3.000 tours/minute pendant 15 minutes. Le surnageant est l'antigène qu'on utilisera dans la réaction de fixation du complément. Cet antigène lyophilisé conserve ses propriétés à 4°C pendant 6 mois.

Nous considérons comme positifs les résultats à partir de 1/16 pour les prélèvements uniques. Une variation importante du titre des anticorps entre deux prélèvements successifs représente l'éventualité la plus significative.

Nous avons relevé 31 observations que l'on peut diviser en trois groupes :

— Variation du titre des anticorps dans deux prélèvements successifs chez trois malades (tableau I).

— Taux d'anticorps égal ou supérieur à 1/16 dans 12 prélèvements isolés, les réactions vis-à-vis des autres virus étant négatives ou positives à des titres non significatifs (tableau II).

N.B. — Chez un malade de 11 ans, le titre des anticorps anti-Sendaï est resté de 1/16 à deux prélèvements successifs espacés de cinq jours.

— Dans les seize autres cas, la positivité de la réaction de fixation du complément vis-à-vis du virus para-influenza 1 s'accompagnait de la positivité des réactions vis-à-vis d'autres virus, témoignant d'infections simultanées ou successives, sans qu'on puisse dire quelle part revenait au virus Sendaï dans l'étiologie de la maladie en cause (tableaux III et IV).

Interprétation de ces résultats : Nous pensons que l'on peut rendre le virus Sendaï responsable de la maladie présentée par 17 des sujets examinés : 3 dont le titre des anticorps a varié d'un prélèvement à l'autre, 12 dont le seul prélèvement a montré un taux d'anticorps spécifiques significatif, avec absence ou présence à un taux très faible d'anticorps vis-à-vis d'autres virus ; enfin, nous rattacherons à ce dernier groupe 2 malades chez lesquels le titre d'anticorps anti-Sendaï était franchement supérieur au titre des anticorps anti-grippaux (Sa et Pla, tableau IV).

Sur le plan clinique, il s'agissait de malades des deux sexes et il y avait autant d'adultes que d'enfants. Dans sept cas, le diagnostic clinique était pneumopathie de type grippal ; on trouvera, dans la dernière partie de ce travail, la description de l'une de ces pneumopathies. Nous avons noté ensuite une broncho-pneumopathie accompagnée de signes méningés et une pneumopathie subaiguë. Un nourrisson avait présenté un coryza avec des phénomènes digestifs. Enfin, nous avons rencontré un syndrome respiratoire aigu avec cyanose et asystolie chez un enfant de 9 ans, une pleurésie aiguë banale chez un enfant de 12 ans, une pyrexie aiguë avec vomissements et diarrhée chez une petite fille de 3 ans et un syndrome fébrile avec collapsus et hémoculture négative chez une jeune femme de 21 ans.

Il nous a paru intéressant de comparer le nombre des maladies dues au virus Sendaï à celui des maladies dues à d'autres virus respiratoires :

Pour 435 malades examinés, nous avons relevé 40 cas de grippe A, soit 9,2 % ; 19 cas de grippe B, soit 4,3 % ; 23 infections par les adénovirus, soit 5,2 % ; 5 cas d'ornithose, soit 1,1 %, et enfin, 5 pneumopathies atypiques avec hémagglutinines froides.

En ce qui concerne le virus Sendaï, nous avons vu que 17 maladies, soit 3,9 %, pouvaient lui être imputées.

Dans onze cas, il y avait des anticorps à la fois contre le virus grippal A et contre un autre virus, en particulier le virus grippal B ; de même, dans quatorze observations, la positivité des réactions vis-à-vis du virus Sendaï s'accompagnait d'une positivité vis-à-vis d'autres virus (cf. tableaux III et IV).

En définitive, 98 sérums (22,5 %) contenaient des anticorps antiviraux autres que les anticorps anti-Sendaï tandis que 31 (7,1 %) étaient porteurs de ces derniers.

En conclusion, sur 129 sérums porteurs d'anticorps vis-à-vis des antigènes étudiés, dix-sept fois le virus Sendaï a pu être incriminé comme l'agent infectant. Dans quatorze autres cas, le malade avait été en contact avec ce virus dont il n'a pas été possible d'affirmer la responsabilité dans la maladie en cours. Un certain nombre d'affections respiratoires aiguës de notre région doit donc être attribué au virus para-influenza 1, dit Sendaï.

Malade	Age	Sexe	Titre des anticorps anti-virus Sendaï
Le...	12 ans	M	0 — 16
Lo...	9 ans	F	0 — 16
Im...	17 ans	M	128 — 64
Ro...	Adulte	F	64
Ra...	4 ans	M	64
Gu...	Enfant	F	16
Gr...	Adulte	F	20
Au...		F	16
Sad...	5 ans	M	16
Va...	3 ans	F	16
La...	15 mois	M	16
Gre...	30 ans	F	16
To...	21 ans	F	16
Co...	Enfant	F	16

N.B. — Le nombre exprimant le titre des anticorps est l'inverse de la dilution du sérum à laquelle le complément a été fixé en présence de l'antigène. Le premier titre est celui du prélèvement précoce.

TABLEAUX I ET II

Sérums ayant montré une variation du titre des anticorps spécifiques anti-virus Sendaï (I) et sérums dont le seul échantillon renfermait un taux d'anticorps égal ou supérieur à 1/16 et ne présentait pas d'anticorps contre d'autres virus (II).

Malade	Age	Sexe	Titres des anticorps contre les antigènes :					
			Sendaï	Grippal A	Grippal B	Adénoviraux	Ornithosique	De *Rikettsia Burneti*
Fe...	6 ans	F	16 — 32	0 — 0	16 — 16	64 — 64	0 — 0	
Ch...	19 mois	F	16 — 8	0 — 0	16 — 0	32 — 16		
Sad...	30 ans	M	16 — 16	16 — 16	0 — 8	0 — 16	0 — 0	
De...	6 mois	M	0 — 16	0 — 8	0 — 32	0 — 0	0 — 0	
Vag...	Adulte	M	32 — 32	32 — 16	8 — 16	0 — 0	0 — 0	
Di...		F	16 — 16	16 — 16	0 — 0	0 — 0		0 — 0
Me...			16 — 8	8 — 8	0 — 0	32 — 32	16 — 16	
Sa...	Adulte	M	64	0	16	0	0	
Pla...	30 ans	F	64	16	0	0	0	0
Ha...	5 mois	F	32	0	16	0	0	
Bia...	19 ans	M	32	16	16	0	0	
Le...	Adulte	M	16	16	0	0	0	0
Bi...	Adulte		16	16	32	0	0	
Ca...	6 ans	F	16	8	32	64		
Bl...			16	16	16	0	0	64
Ba...	37 ans	F	16			0	16	

TABLEAUX III ET IV

Sérums contenant, outre des anticorps contre le virus Sendaï, des anticorps contre un ou plusieurs autres virus.

III. - 2 prélèvements
IV. - 1 prélèvement

RECHERCHES SÉROLOGIQUES PERSONNELLES

Les sérums examinés proviennent de 81 malades adultes hospitalisés dans des services de médecine générale ou de pneumo-phtisiologie des hôpitaux de Marseille, pendant la période hivernale 1961-1962.

On peut diviser ces malades en trois catégories :

— les uns étaient des sujets hospitalisés pour une affection respiratoire aiguë, que nous supposions être d'origine virale ;

— les autres étaient des malades chroniques, bronchitiques ou tuberculeux ayant présenté une poussée fébrile aiguë avec des signes cliniques de localisation broncho-pulmonaire ;

— les derniers étaient hospitalisés pour des affections diverses : péricardite, pleurésie ou pyrexie d'origine indéterminée.

Chaque fois que cela a été possible, nous avons effectué deux prélèvements de sérum à dix jours d'intervalle environ.

Chaque sérum a été testé par les réactions de fixation du complément avec les antigènes des grippes A et B, l'antigène para-influenza 1 dit Sendaï ou de la grippe D, les adénovirus et l'antigène de l'ornithose-psittacose. De plus, il a été effectué dans chaque sérum une recherche des hémagglutinines à froid.

TECHNIQUES

Nos échantillons de sérum ont été conservés au congélateur à — 25°C jusqu'à leur utilisation.

Les hémagglutinines à froid ont été recherchées de la manière suivante :

Une série de dilutions, en progression géométrique, du sérum à tester est préparée sous un volume de 0,5 ml. On y ajoute un volume égal d'une suspension d'hématies humaines du groupe O Rh+ diluée à 0,2 %. Les tubes sont placés à 4°C pendant dix-huit heures. La lecture est faite ensuite en notant l'importance des agglutinats de 1 à 3.

Les réactions de fixation du complément

— Avec l'antigène de l'ornithose-psittacose, nous avons utilisé la technique décrite par LEPINE et SOHIER après titrage du complément (158). L'antigène provenait de l'Institut Pasteur.

— Avec les autres antigènes, nous avons employé une méthode inspirée de celle de FULTON et DUMBELL, dont on trouvera la description dans l'ouvrage de LEPINE et SOHIER ; la technique utilisée est exposée en détail par BERNARD et TAMALET et nous nous contenterons d'en rappeler les points essentiels (58).

Matériel :

— Plaques en matière plastique creusées d'alvéoles, de Prestware (Londres).

— Pipettes automatiques de Turner (Londres).

— Solution tampon véronal.

— Sérum hémolytique et complément sec de l'Institut Pasteur de Paris.

— Antigènes et sérums de référence de Colindale, du Laboratoire National de Santé Publique (Professeur SOHIER) et du Laboratoire de Virologie de l'Hôpital Maritime Sainte-Anne (Docteur DELPY).

— Hématies de mouton conservées en solution d'Alsever.

Titrage du sérum hémolytique et du complément : selon la technique décrite par TAMALET, on détermine :

— la dose optimale de sérum hémolytique ;

— la dose de complément provoquant 50 % d'hémolyse des hématies de mouton (dose hémolytique 50 % ou DH 50), on utilise dans la réaction une dose égale à 2,5 DH 50.
Les titres ainsi trouvés sont stables, ils se conservent pendant deux à trois mois.

Titrage de l'antigène et du sérum de référence : on détermine la dilution de l'antigène qui fixe le plus le complément avec le sérum de référence : c'est la dilution optimale de l'antigène. Le titre du sérum de référence est la dilution de ce sérum provoquant l'hémolyse à 50 % avec la dilution optimale de l'antigène.

La réaction de fixation du complément :

— Les sérums à tester sont décomplémentés par chauffage à 56°C pendant 30 minutes. On fait pour chaque sérum une dilution en progression géométrique à l'aide de la solution tampon véronal. On introduit alors dans les alvéoles des plaques :

0,1 ml de chaque dilution du sérum étudié ;
0,1 ml d'antigène à la dilution optimale ;
0,1 ml de complément à 2,5 DH 50.

— Des témoins sont indispensables :

— Deux témoins sérum :
0,1 ml du sérum aux deux dilutions les plus faibles,
0,1 ml de complément,
0,1 ml de tampon véronal.

— Un témoin antigène normal et sérum à tester :
0,1 ml du sérum étudié à une ou deux dilutions faibles,
0,1 ml d'antigène normal (membranes d'œufs, cultures de tissus, etc...),
0,1 ml de complément.

— Un témoin antigène :
0,1 ml. d'antigène,
0,1 ml de complément,
0,1 ml de tampon véronal.

— Un témoin antigène normal :
0,1 ml d'antigène normal,
0,1 ml de complément,
0,1 ml de tampon véronal.

— Trois témoins complément :
0,1 ml de complément à 0,5, 1 et 2,5 DH 50,
0,2 ml de tampon véronal.

— Un témoin hématies :
0,3 ml de tampon véronal.

— Les plaques sont mises à 4°C jusqu'au lendemain. On lave alors trois fois des hématies de mouton avec la solution tampon véronal. On en réalise une suspension à 4 % à laquelle on ajoute un égal volume de sérum hémolytique à sa dilution optimale. On porte le mélange à 37°C pendant 10 minutes, on dispose alors d'hématies sensibilisées.

— Les plaques sont réchauffées à 37°C pendant 30 minutes. On ajoute dans chaque alvéole 0,1 ml d'hématies sensibilisées. On place les plaques à 37°C pendant 30 minutes en prenant soin de les agiter au bout de 15 minutes. Puis on laisse sédimenter les hématies quelques heures à 4°C.

— La lecture se fait ensuite : l'absence d'hémolyse, ou fixation du complément, se traduit par la présence d'une pastille rouge très nette au fond des alvéoles. Son importance, notée de 0 à 4, permet l'appréciation quantitative de la réaction. Celle-ci est positive quand l'hémolyse est inférieure à 50 %. Tous les témoins doivent être hémolysés, sauf celui des hématies et celui du complément à 0,5 DH 50. Le témoin du complément à 1 DH 50 est hémolysé à 50 %.

RÉSULTATS ET INTERPRÉTATION

Cent vingt-trois sérums provenant de quatre-vingt et un malades ont été examinés. On a décelé la présence d'hémagglutinines à froid dans trois sérums ne possédant pas d'anticorps fixant le complément (tableau XI).

Les sérums de trente-trois malades contenaient des anticorps fixant le complément avec les antigènes utilisés :

— Le virus grippal A est certainement responsable de la maladie présentée par 18 des sujets examinés : ceux dont les sérums ont montré une élévation (7 cas, tableau V) ou une diminution (5 cas, tableau VI) du titre des anticorps spécifiques dans les deux échantillons ; ceux dont le seul prélèvement révélait la présence d'anticorps à un titre égal ou supérieur à 1/16 (4 cas, tableau VIII) ; ceux enfin chez qui l'on a trouvé, dans les deux échantillons de sérum, un titre d'anticorps identique égal ou supérieur à 1/32 (2 cas, tableau VII). Pour deux malades (tableau VII) le laboratoire ne peut affirmer l'étiologie grippale de l'affection présentée, le titre des anticorps s'étant maintenu deux fois au chiffre limite de 1/16.

— Le virus grippal B est à l'origine des maladies respiratoires de trois de nos patients (tableau IX). Le dernier malade dont le sérum a montré un taux d'anticorps spécifiques se maintenant à 1/16 doit être rangé parmi les cas douteux.

— Les adénovirus peuvent vraisemblablement être rendus responsables des affections présentées par les quatre malades rassemblés dans le tableau X, les titres des anticorps spécifiques étant chaque fois égaux ou supérieurs à 1/64.

— Le virus Sendaï représente l'étiologie certaine de la pneumopathie aiguë du jeune Im... (tableau XI).

— Enfin, quatre de nos malades se sont révélés porteurs d'anticorps sériques fixant le complément avec deux antigènes viraux : les antigènes grippaux A et B (3 cas), les antigènes Sendaï et adénoviraux (1 cas) : tableau XII. Le laboratoire ne peut dire, dans ces cas particuliers, s'il s'agit d'infections simultanées ou successives ou bien s'il y a eu rappel d'anticorps anciens à l'occasion d'une infection récente par un nouveau virus.

— Aucun des sérums examinés ne contenait d'anticorps vis-à-vis du virus de l'ornithose.

N.B. — Dans certains cas (tableaux V, IX et XII), nous avons constaté une dissociation entre les titres obtenus dans la réaction de fixation du complément effectuée d'une part avec l'antigène viral et d'autre part, avec l'antigène soluble des virus grippaux. Cette dissociation nous a semblé rare. Le titre obtenu avec l'antigène viral a été plus élevé qu'avec l'antigène soluble, mais nous n'avons pas relevé de contradictions dans les résultats. Nous pensons donc que l'on peut, en ce qui concerne les adultes, négliger ces dissociations et ne pratiquer la réaction qu'avec l'un des antigènes.

Malade	Age	Sexe	Titre des anticorps aux deux prélèvements	Agglutinines froides	Diagnostic
Tou...	52 ans	M	0 — 256	0 — 0	Broncho-pneumopathie aiguë.
Pro...	38 ans	F	0 — S 32 V 128	0 — 0	Syndrome grippal.
Ket...	28 ans	M	0 — S 16 V 32	0 — 0	Pneumopathie aiguë.
Coj...	56 ans	M	32 — 64	0 — 0	Pneumopathie aiguë.
Bouc...	27 ans	M	32 — 64	0 — 0	Syndrome grippal.
Mén...	62 ans	M	32 — 256	0 — 0	Pneumopathie aiguë chez un ancien tuberculeux.
Bah...	28 ans	M	64 — 256	40 — 40	Broncho-pneumopathie aiguë.

TABLEAU V. — *Grippe A.*

Sérums dont le titre des anticorps fixant le complément avec l'antigène grippal A s'est élevé d'un prélèvement à l'autre.

N.B. — S et V : titres obtenus en effectuant la réaction avec des antigènes soluble et viral. Seuls, sont signalés les cas où une dissociation entre les titres a été constatée.

Malade	Age	Sexe	Titre des anticorps	Agglutinines froides	Diagnostic
Amr...	35 ans	M	32 — 16	0 — 0	Broncho-pneumopathie aiguë.
Ro...	67 ans	M	16 — 0	0 — 0	Broncho-pneumopathie fébrile chez un insuffisant cardiaque.
Bens...	30 ans	M	32 — 0	0 — 0	Pneumopathie aiguë.
Mil...	Adulte	M	256 — 128	0 — 0	Broncho-pneumopathie aiguë.
Anc...	59 ans	F	32 — 0	0 — 0	Syndrome grippal chez une tuberculeuse.
Moc...	44 ans	M	64 — 64	0 — 0	Syndrome grippal chez un silicotique.
Por...	71 ans	M	32 — 32	0 — 0	Pneumopathie aiguë.
Mac...	76 ans	M	16 — 16	0 — 0	Pneumopathie aiguë.
Mot...	48 ans	M	16 — 16	0 — 0	Poussée fébrile chez un tuberculeux en traitement.

TABLEAUX VI ET VII. — *Grippe A :*

Sérums dont les titres d'anticorps ont diminué (VI) ou sont demeurés identiques (VII) d'un prélèvement à l'autre.

Malade	Age	Sexe	Titre des anticorps	Agglutinines froides	Diagnostic
Bak...	32 ans	M	32	0	Pneumopathie aiguë.
Boub...	48 ans	M	32	0	Broncho-pneumopathie aiguë.
Naz...	56 ans	M	64	0	Broncho-pneumopathie aiguë.
Fest...	53 ans	M	256		Poussée fébrile chez un malade radiologiquement suspect de tuberculose.

TABLEAU VIII. — *Grippe A :* Un seul prélèvement.

Malade	Age	Sexe	Titre des anticorps	Agglutinines froides	Diagnostic
Bel...	17 ans	M	0 — S 32 V 16	0 — 0	Pneumopathie aiguë.
Hedj...	51 ans	M	S 32 — 64 V 16 — 128	0 — 0	Bronchite aiguë. B.W. dissocié.
Bao...	26 ans	M	128	0	Pneumopathie aiguë.
Bur...	68 ans	M	16 — 16	0 — 0	Pneumopathie aiguë chez un bronchitique chronique.

TABLEAU IX. — *Grippe B.*

Titres des anticorps fixant le complément avec l'antigène grippal B dans quatre de nos sérums.

Malade	Age	Sexe	Titre des anticorps	Agglutinines froides	Diagnostic
Bo...	52 ans	M	64	0	Pneumopathie aiguë avec hémoptysie.
Ham...	19 ans	M	256	0	Angine et bronchite aiguë.
Eti...	40 ans	M	256	0	Pneumopathie fébrile au cours d'une hémorragie méningée.
Ska...	63 ans	M	64 — 64	40 — 40	Tuberculeux présentant une recrudescence de signes pulmonaires et de la fièvre.

TABLEAU X. — *Adénovirus.*

Titres des anticorps fixant le complément en présence des adénovirus dans quatre de nos sérums.

Malade	Age	Sexe	Titre des anticorps	Agglutinines froides	Diagnostic
(*a*)					
Im...	17 ans	M	128 — 64	40 — 0	Pneumopathie aiguë.
(*b*)					
Lak...	53 ans	M		40 — 0	Broncho-pneumopathie aiguë, B.W. dissocié.
Mei...	59 ans	M		40 — 0	Broncho-pneumopathie aiguë.
Sol...	47 ans	M		40 — 0	Broncho-pneumopathie aiguë.

TABLEAU XI

(*a*) Titre des anticorps anti-virus Sendaï dans les deux échantillons de sérum de l'un de nos malades, présentant également des agglutinines froides dans le premier prélèvement.

(*b*) Titres d'hémagglutinines à froid rencontrées dans trois sérums ne contenant pas d'anticorps fixant le complément

Malade	Age	Sexe	Titre des anticorps fixant le complément avec les antigènes :				Diagnostic
			Grippal A	Grippal B	Sendaï	Adénoviraux	
Lke...	30 ans	M	16	32	0	0	Episode grippal.
Akz...	35 ans	M	16 — 0	32 — 0	0 — 0	0 — 0	Pneumopathie aiguë.
Tamb...	81 ans	F	S 32 — 64 V 32 — 128	16 — 32	0 — 0	0 — 0	Broncho-pneumopathie aiguë.
Arm...	17 ans	F	0 — 0	0 — 0	16 — 0	64 — 16	Maladie respiratoire fébrile après une poliomyélite et une péricardite.

TABLEAU XII. — Titres des anticorps vis-à-vis de deux antigènes viraux.

CLINIQUE

— Parmi les dix-huit malades que nous avons considérés comme ayant fait une infection récente par le virus grippal A, nous avons relevé treize cas de broncho-pneumopathie aiguë, quatre syndromes grippaux (dont un chez une malade tuberculeuse) et un cas de pyrexie aiguë chez un malade radiologiquement suspect de tuberculose.

— Le virus grippal B a déterminé chez deux de nos patients une pneumopathie aiguë et chez le troisième une bronchite aiguë (ce malade présentait une sérologie syphilitique dissociée).

— Quatre sujets étaient porteurs d'anticorps sériques anti-adénovirus ; l'un avait été victime d'une pneumopathie aiguë avec hémoptysie, un autre d'une angine avec bronchite, le troisième d'une pneumopathie fébrile au cours d'une hémorragie méningée, et le dernier, tuberculeux, d'une poussée fébrile avec recrudescence de signes fonctionnels pulmonaires.

— L'affection déterminée par le virus Sendaï chez un des malades était une pneumopathie aiguë.

— Les trois sérums porteurs d'agglutinines froides provenaient de sujets atteints de broncho-pneumopathie aiguë avec des images radiologiques atypiques. L'un d'eux présentait en outre une sérologie syphilitique dissociée.

— Enfin, parmi les sujets dont le sérum contenait des anticorps contre deux types de virus, nous avons noté un épisode grippal et deux pneumopathies aiguës dus au virus grippal A, B ou aux deux associés, et une maladie respiratoire aiguë fébrile (après une polio-myélite et une péricardite) due aux adénovirus ou au virus Sendaï.

Nous exposerons maintenant, à titre d'exemple, l'histoire clinique de quelques-uns de nos malades.

Infections dues au virus grippal A :

M. Bah..., 28 ans, présente brutalement une température élevée, des frissons, des vertiges, des céphalées, de la toux. Il est admis le 4-2-1962 dans le service du Professeur Brahic. Température : 38°,2. A l'examen : malade abattu, gros ronchus disséminés bilatéraux et râles bulleux aux deux bases.

La radiographie thoracique montre un gros hile droit.

V.S. : 1 heure : 72 ; 2 heures : 100.

F.N. : 5.000.000 G.R.

6.000 G.B., 59 P.N., 33 L., 8 M.

B.K. : négatif.

Traitement : Eucalyptine. Evolution vers l'apyrexie en quatre jours. Signes fonctionnels et physiques disparaissent en quinze jours.

Réaction de fixation du complément avec l'antigène grippal A :

7-2-1962 : positive au 1/64.

Dix jours plus tard : positive au 1/256.

M. Mén..., 62 ans, ancien tuberculeux traité depuis 1951, est admis dans le service du Professeur Charpin pour une température à 39° survenue brutalement et une expectoration sanglante. A l'entrée : céphalées, toux, expectoration abon-

dante et douleurs thoraciques diffuses. Examen : râles bulleux fins à la base droite, râles bronchiques discrets à gauche.

Radiographie thoracique : surcharge hilaire droite avec opacité discrète para-cardiaque droite.

Réaction de fixation du complément avec l'antigène grippal A :

— prélèvement du 3-2-1962 : positive à 1/32.

— prélèvement du 13-2-1962 : positive à 1/256.

Traitement : tetracycline : 1 g par jour. La température ne baisse qu'après six jours de traitement.

Infection à virus grippal B :

M. Hedj..., 51 ans, est admis dans le service du Professeur Brahic, au 15e jour de l'évolution d'un syndrome respiratoire fait de toux, dyspnée, expectoration banale et de douleurs thoraciques diffuses. La température est normale à l'entrée. Examen : râles bronchiques diffus et discrets.

Radiographie thoracique : accentuation des images broncho-vasculaires partant des deux hiles.

V.S. : 1 heure : 8 ; 2 heures : 14.

F.N. : 3.780.000 G.R.

5.200 G.B., 64 P.N., 1 P.E., 1 P.B., 29 L., 3 M.

Réaction de fixation du complément avec l'antigène grippal B :

— prélèvement du 23-11-1961 : antigène soluble, réaction positive à 1/32 ; antigène viral, réaction positive à 1/16 ;

— prélèvement du 4-12-1961 : antigène soluble, réaction positive à 1/64 ; antigène viral, réaction positive à 1/128.

Réactions sérologiques de la syphilis :

Calmette et Massol ..... négatif

Kahn ..... négatif

Kline ..... ++

Pas de traitement antibiotique. Amélioration rapide.

Infection due aux adénovirus :

M. Ham..., 19 ans, est admis le 18-11-1961 dans le service du Professeur Brahic. Depuis une semaine, il se plaint de toux, céphalées, inappétence, constipation et algies des membres et du rachis.

Examen : gorge rouge, râles ronflants dans les deux plages pulmonaires.

Radiographie thoracique : pas d'image pathologique.

V.S. : 1 heure : 16 ; 2 heures : 40.

Réaction de fixation du complément avec les adénovirus :

— prélèvement du 22-11-1961 : réaction positive à 1/256.

Pas d'antibiothérapie. Sort très rapidement du service.

Infection par le virus Sendaï :

Le jeune Im..., 17 ans, est hospitalisé dans le service du Professeur Brahic, le 10-11-1961, pour une image radiologique suspecte. Il se plaint, depuis quinze jours, de toux, d'expectoration, de douleurs thoraciques fugaces et mobiles et de lombalgies. Sa température n'a pas été prise. A son entrée à l'hôpital : apyrexie.

Examen : matité des deux bases prédominant à droite. Râles bulleux fins aux deux bases et petit souffle de timbre rude à la base droite.

Radiographie thoracique : opacité discrète en bande sus-diaphragmatique droite. Des travées opaques relient cette image au hile.

Cuti-réaction : négative. Absence de B.K. dans l'expectoration.

V.S. : indice 52,75.

F.N. : 3.750.000 G.R.

10.600 G.B., 69 P.N., 3 P.B., 24 L., 4 M.

Réaction de fixation du complément avec l'antigène Sendaï :

— Prélèvement du 10-11-1961 : réaction positive à 1/128.

— prélèvement du 25-11-1961 : réaction positive à 1/64.

Agglutinines froides : présence à 1/40 dans le premier prélèvement.

Evolution clinique vers la guérison rapide sans antibiotiques.

Pneumopathie atypique primitive :

M. Sol..., 47 ans. est admis dans le service du Professeur Brahic le 29-1-1962 : il présente une température à 40°, ayant débuté brutalement, accompagnée de toux, d'expectoration et de douleurs thoraciques intenses, bilatérales.

Examen : matité de la base droite. Râles sifflants diffus et bilatéraux, et râles bulleux fins à la base droite.

Radiographie thoracique : aspect tacheté de la base droite, remontant jusqu'au tiers moyen du poumon droit.

V.S. : 1 heure : 72 ; 2 heures : 112.

F.N. : 4.500.000 G.R.

11.800 G.B., 76 P.N., 1 P.E., 1 P.B., 19 L., 3 M.

Recherche d'agglutinines froides :

— prélèvement du 30-1-1962 : présence à 1/40.

— prélèvement du 9-2-1962 : absence. Négativité de toutes les réactions de fixation du complément.

Traitement : Hexacycline : 1,5 g par jour. Apyrexie obtenue en six jours ; disparition des signes en douze jours.

Infections d'étiologie virale imprécisée :

Mlle Arm..., 17 ans, sort du service du Professeur Brahic où elle a été traitée pour une poliomyélite à prédominance méningée. Pendant son séjour, on avait constaté une brusque augmentation du volume cardiaque, qui avait fait poser le diagnostic de péricardite. Peu de temps après sa sortie, elle est de nouveau admise dans le service pour une pyrexie aiguë (39°), des céphalées, de la toux et des douleurs thoraciques. L'examen et la radiographie thoracique sont normaux.

V.S. : 1 heure : 113 ; 2 heures : 136.

F.N. : 4.700.000 G.R.

5.800 G.B., 53 P.N., 3 P.E., 41 L., 3 M.

Réactions de fixation du complément :

— prélèvement du 17-1-1962 :

avec l'antigène Sendaï, réaction positive à 1/16 ;

avec les adénovirus, réaction positive à 1/64.

— prélèvement du 31-1-1962 :

avec l'antigène Sendaï, réaction négative ;

avec les adénovirus, réaction positive à 1/16.

Traitement : pénicilline 2 M, streptomycine 1 g par jour, puis transcycline I.V., une injection par jour. L'évolution est favorable.

Mme Tamb..., 81 ans, est admise, le 7-11-1962, dans le service du Docteur Battesti pour une maladie respiratoire aiguë ayant évolué en deux temps : quinze jours auparavant, syndrome fébrile à 39°, avec toux, expectoration et douleurs thoraciques, qui évolue favorablement à domicile ; rechute après exposition au froid. A son entrée à l'hôpital, température : 38°,5. Examen : râles bronchiques diffus et foyers de râles bulleux fins à la base gauche.

Radiographie thoracique : aspect réticulé de tout le parenchyme pulmonaire.

V.S. : 1 heure : 50 ; 2 heures : 84.

F.N. : 3.920.000 G.R.

9.600 G.B., 65 P.N., 4 P.E., 1 P.B., 24 L., 6 M.

Réaction de fixation du complément avec les antigènes grippaux :

— prélèvement du 14-11-1961 :

avec les antigènes grippaux A soluble et viral : positive à 1/32 ;

avec l'antigène grippal B : positive à 1/16.

— prélèvement du 27-11-1961 :

avec l'antigène grippal A soluble : positive à 1/64 ;

avec l'antigène grippal A viral : positive à 1/128 ;

avec l'antigène grippal B : réaction négative.

Traitement : terramycine, 1 g par jour pendant une semaine, puis propio-

cine, 6 comprimés par jour. La température ne se normalise qu'au bout de vingt jours.

N.B. — Dans ce cas particulier, et malgré la présence d'anticorps vis-à-vis du virus grippal B, il nous semble raisonnable d'incriminer le virus grippal A dans l'étiologie du deuxième syndrome respiratoire présenté par cette malade.

En résumé, chez quatre-vingt et un sujets, nous avons pu trente fois déterminer la nature virale des maladies respiratoires présentées, rejoignant ainsi les résultats de LAVAL et CHARPIN (182) : ces auteurs ont pu identifier une étiologie virale certaine trente-quatre fois chez quatre-vingt-cinq malades atteints de broncho-pneumopathies aiguës ou subaiguës présumées virales.

Nous exprimerons pour conclure nos résultats en pourcentages : parmi 37 % de viroses, nous avons rencontré 22,2 % de grippe A, 3,7 % de grippe B, 4,9 % d'infections par les adénovirus, 1,2 % d'infections par le virus Sendaï et 4,9 % d'affections virales avec présence d'anticorps contre plusieurs virus. 3,7 % des sérums contenaient des agglutinines froides sans anticorps spécifiques. Malgré le nombre restreint des sujets examinés, ces pourcentages sont comparables à ceux que nous avons constatés dans la première partie de notre étude.

CONCLUSIONS

Après un rappel virologique concernant les principaux virus respiratoires, nous avons rassemblé les résultats obtenus par le Laboratoire de Virologie de la Faculté de Médecine de Marseille, au moyen de la réaction de fixation du complément effectuée sur des sérums prélevés au cours d'affections respiratoires aiguës, chez des nourrissons, des enfants et des adultes.

La réaction a été pratiquée dans tous les cas avec les antigènes grippaux A et B, ornithosique et adénoviraux ; certains sérums ont été également testés en présence de l'antigène rickettsien de la fièvre Q. Chaque échantillon a été soumis en outre à une recherche des hémagglutinines à froid. Chaque fois qu'il a été possible, l'examen a porté sur deux prélèvements, l'un précoce effectué au début de la maladie, l'autre tardif. Nous avons constaté que la sérologie avait permis de préciser une étiologie virale dans 25 % des 596 cas examinés de 1959 à 1962.

Nous avons relevé en effet :

— 90 cas de grippe à virus A, soit 15,1 % ;

— 29 cas de grippe à virus B, soit 4,8 % ;

— 23 cas d'infections par les adénovirus, soit 3,8 % ;

— 5 cas d'ornithose, soit 0,8 % ;

— 3 cas de fièvre Q.

En outre, 26 sérums contenaient des anticorps contre les deux virus grippaux A et B, et dans 24 autres cas, on a mis en évidence des anticorps contre deux, trois ou quatre virus. Dans de telles éventualités, le diagnostic étiologique précis était impossible. Cinq fois enfin, le sérum examiné contenait des hémagglutinines à froid sans qu'il y ait d'anticorps vis-à-vis des virus étudiés.

Nous avons ensuite exposé le résultat des recherches effectuées par le Laboratoire de Virologie de la Faculté de Médecine de Marseille sur la morbidité due au virus para-influenza 1 (virus Sendaï) dans la région marseillaise. Cette enquête a été faite au moyen de la réaction de fixation du complément pratiquée sur les sérums de 435 malades recrutés entre 1959 et 1962.

Nous avons constaté que dans 17 cas, soit 3,9 %, le virus para-influenza 1 avait vraisemblablement été l'agent étiologique des affections présentées. De plus, 14 sérums ont été reconnus porteurs

d'anticorps à la fois contre le virus Sendaï et contre un ou plusieurs autres virus de sorte que l'on n'a pu affirmer la responsabilité de l'un ou de l'autre de ces agents.

Ces résultats démontrent que le virus para-influenza 1 joue un certain rôle dans la pathologie respiratoire de la région marseillaise et qu'il doit être systématiquement recherché.

Enfin, utilisant une technique de fixation du complément sur plaques, nous avons effectué nous-même la recherche des anticorps spécifiques des principaux virus respiratoires dans les sérums de 81 sujets adultes présentant, pour la plupart, des broncho-pneumopathies aiguës.

Dans 30 cas, nous avons pu faire la preuve d'une récente infection virale : 18 malades avaient été atteints par le virus grippal A, 3 par le virus grippal B, 4 par les adénovirus, 1 par le virus para-influenza 1 et 4 par un ou deux virus sans que l'on puisse préciser l'étiologie exacte de la maladie récente.

Nous avons rencontré trois cas de pneumopathie atypique primitive avec présence d'hémagglutinines à froid dans le sérum. Aucun des sérums testés ne contenait d'anticorps contre le virus de l'ornithose.

En résumé, l'étiologie virale des broncho-pneumopathies paraît relativement fréquente dans notre région, aussi bien chez les nourrissons et les enfants que chez les adultes. Il y aurait donc intérêt à la rechercher systématiquement car, outre la curabilité spontanée de ces affections, un résultat viral positif permet d'éliminer précocement l'hypothèse de la tuberculose ou d'une néoplasie.

Lu et approuvé,
Le Président du Jury :
Professeur BRAHIC.

Vu et approuvé.
Le Doyen :
G. MORIN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER,
AIX, le 12 Novembre 1962.
Le Recteur : J. BLACHE.

BIBLIOGRAPHIE

Les virus de la grippe

1 — Blumenfeld H.L., Kilbourne E.D., Louria D.B. et Rogers D.E. — Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958. An epidemiologic, clinical and serologic investigation of an intra hospital epidemic, with a note on vaccination efficacy. *J. Clin. Invest.*, 1959, **38**, 199.

2 — Boucher H. et Jego J. — Essai de classement nosologique précis des pneumopathies aiguës non suppurées (études systématiques dans la collectivité militaire pendant les années 1950, 1951, 1952 et 1953). *Sem. Hôp.* Paris, 1954, **30**, 4535.

3 — Burnet F.M. — Somatic and genetic aspects of influenza virus. *Bull. O.M.S.*, 1953, **8**, 661.

4 — Burnet F.M. — Serial passage of epidemic influenza virus in embryonated egg. — *Med. J. Austr.*, 1935, **2**, 687.

5 — Burnet F.M., Mc Crea et Anderson. — *Nature*, 1947, **160**, 404.

6 — Cateigne G. — Notions actuelles sur la biologie du virus grippal. *Presse Méd.*, 1952, **60**, 26.

7 — Cateigne G. — Le diagnostic de la grippe au laboratoire. *Rev. Hyg. et Méd. Soc.*, 1959, **7**, 277.

8 — Cateigne G. — La Grippe, étude étiologique et épidémiologique. *Rev. Praticien*, 1954, **4**, 5.

9 — Cateigne G. — Le vaccin anti-grippal. *Rev. Praticien*, 1958, **8**, 1446.

10 — Cateigne G., Brygoo P. et Fauconnier B. — Démonstration expérimentale sur le singe des propriétés neurotropes du virus grippal. *C.R. Acad. Sc. Paris*, 1951, **232**, 1511.

11 — Cateigne G., Eyquem A. et Hannoun C. — Le problème du diagnostic biologique des pneumonies atypiques primitives à virus (P.A.P.). *Presse Méd.*, 1950, **58**, 438.

12 — Comité d'Experts des maladies à virus des voies respiratoires. Premier rapport. *O.M.S.* (Sér. Rap. Techn.), 1959, **170**.

13 — Dujarric de la Riviere R. — La grippe est-elle une maladie à virus filtrant ? *C.R. Acad. Sc.*, 1918, **167**, 606.

14 — Dujarric de la Riviere R. — Quelques réflexions à propos du virus et du vaccin grippal pendant l'épidémie de 1957. *Bull. Ac. Nat. Méd.* (Paris), 1958, **142**, 796.

15 — Dunbar J.M., Jamieson W.M., Langlands J.H.M. et Smith G.H. — Encephalitis and influenza. *Brit. Med. J.*, avril 1958, **913**.

16 — Enjalbert L. — Epidémie de grippe A 2 dans le Sud-Ouest (Toulouse). *Sem. Hôp.* Paris, Path. Biol., 1960, **8**, 2287.

17 — Francis T. (Jr). — Vaccination against influenza. *Bull. O.M.S.*, 1953, **8**, 725.

18 — Fukumi H. — Summary report on the Asian influenza epidemic in Japan, 1957. *Bull. O.M.S.*, 1959, **20**, 187.

19 — Furtado D. — Encéphalite par grippe asiatique. *Rev. Neurol.* (Paris), 1958, **98**, 192.

20 — Galy P. et Boucher H. — Les complications pulmonaires de la grippe. *Rev. Praticien*, 1954, **4**, 27.

21 — Goret P. et Fontaine M. — Pneumopathies virales animales. Leurs rapports avec les pneumopathies virales humaines. *Rev. Hyg. et Méd. Soc.*, 1959, **7**, 303.

22 — Hannoun C. — La Grippe Asiatique. *Concours Méd.*, 1957, **79**, 3957.
23 — Hirst G.R. — The agglutinating of red cells by allantoïc fluid of chick embryos infected with influenza virus. *Sciences*, 1941, **94**, 22.
24 — Hirst G.R. — Adsorption of influenza virus on cells of the respiratory tract. *J. Exp. Med.*, 1943, **78**, 99.
25 — Jensen K.E. — Newset of type A influenza viruses. *J. Amer. Med. Ass.*, 1957, **164**, 2025.
26 — Kaplan M.M. et Payne A.M.M. — Serological survey in animals for type A influenza in relation to the 1957 pandemic. *Bull. O.M.S.*, 1959, **20**, 465.
27 — Lareng Andrieu M.B. — *Thèse*, Toulouse, 1955.
28 — Lepine P. — Méthodes de laboratoire appliquées à l'étude du virus grippal. *Bull. O.M.S.*, 1953, **8**, 683.
29 — Lepine P. — La Grippe humaine. *J. Méd.* Lyon, 1953, **34**, 95.
30 — Lepine P., Sautter V. et Reinie L. — Techniques de la réaction d'agglutination des hématies pour le diagnostic de la grippe. *Ann. Inst. Past.*, 1946, **72**, 523.
31 — Marie J., Leveque B., Hannoun C. et Jean R. — Encéphalopathie aiguë mortelle, d'apparence primitive : isolement du virus grippal dans le poumon (virus A Singapour). *Sem. Hôp.* Paris (Ann. Pédiat.), 1959, **25**, 605.
32 — Marquezy R.A. — Grippe du nourrisson et de l'enfant (virus A 2). *Sem. Hop.* Paris (Path. Biol.), 1960, **8**, 2265.
33 — Marquezy R.A. et Bach C. — Etudes cliniques et biologiques de la grippe chez l'enfant. *Sem. Hôp.* Paris, 1953, **29**, 109.
34 — Melnotte P. — Données actuelles sur la grippe. Les enseignements de la pandémie de 1957-1958. *Rev. Hyg. et Méd. Soc.*, 1959, **7**, 235.
Epidémiologie et prophylaxie de la grippe. *Sem. Hôp. Paris* (Path. Biol.), 1960, **8**, 2279.
35 — Melnotte P., Jolibois C., Cateigne G., Thibon M., Cheve J. et Adams S. — Vaccination antigrippale. *Sem. Hôp.* Paris, 1959, **35**, 3353.
36 — Moreau R. — La Grippe maligne. *Rev. Praticien*, 1954, **4**, 19.
37 — Morin M. et Graveleau J. — La Grippe simple. *Rev. Praticien*, 1954, **4**, 13.
38 — Mosley et Wyckoof. — *Nature*, 1946, **157**, 263.
39 — Mulder J. — Les formes dangereuses de l'influenza. *Méd. Hyg.* (Genève), 1960, **18**, 704.
40 — Nicolle et Lebailly. — Quelques notions expérimentales sur le virus de la grippe. *C.R. Acad. Sc.*, 1918, **167**, 607.
41 — Panthier R., Cateigne G. et Hannoun C. — Nouvelle technique d'étude sur le virus grippal. Premières applications pratiques. *Ann. Inst. Pasteur*, 1948, **75**, 338.
42 — Roels de Schryver M.P. — Le virus de la grippe. *Brux. Méd.*, 1958, **38**, 931.
43 — Schachter M. — Embryopathies gestatives d'origine grippale. *J. Méd.* Lyon, 1956, **37**, 625.
44 — Smith W., Andrewes C.H. et Laidlaw P. — A virus obtained from influenza patients. *Lancet*, 1933, **225**, 66.
45 — Smorodintsev A.A. — Immunisation active et passive contre la grippe. *Rev. Lyon Méd.*, 1959, **8**, 49.
46 — Smorodintsev A.A., Alexandrova G.J., Lousanina T.J., Morozenko M.A. et Selivanov A.A. — Particularités virologiques et sérologiques de la grippe pandémique de 1957. *Ann. Inst. Pasteur*, 1959, **97**, 385.
47 — Sohier R. — La Grippe humaine. Aspects étiologiques, épidémiologiques et immunologiques actuels. *Bull. Soc. Vét.* Lyon, 1956-57, **58-59**, 495.
48 — Sohier R., Caumartin M., Saligault M., Chardonnet Y., Challut F. et Freydier J. — Epidémies de grippe B en France. Etude épidémiologique, clinique et biologique. *Rev. Hyg. et Méd. Soc.*, 1957, **5**, 647.
49 — Sohier R., Dutrey M., Gineste J. et Peillard M.M. — Grippe épidémique et inter-épidémique. Etude épidémiologique, clinique et biologique dans certaines collectivités de Lyon et du Sud-Est de la France. *Rev. Hyg. et Méd. Soc.*, 1956, **4**, 207.

50 — Sohier R., Thivolet J., Freydier J. et Challut-Thal F. — Réaction de fixation du complément chez les sujets atteints de grippe asiatique et rôle de l'âge dans l'élaboration des anticorps réagissant avec différents antigènes du groupe A. *Ann. Inst. Pasteur,* 1959, **96,** 513.

51 — Van Der Veen J. et Mulder J. — Studies on the antigenic composition of human influenza virus A strain. - Stenfert Kroese, Leyden, 1950.

52 — Von Magnus P. — Influenza virus : morphology, immunology and kinetics of multiplication. *Bull. O.M.S.,* 1953, **8,** 647.

53 — Von Magnus P. — Incomplets forms of influenza virus. *Adv. in Virus Res.,* 1954, **2,** 59.

54 — Worms A., Potter M. et Caurier D. — La grippe asiatique à Paris. *Sem. Hôp.* Paris (Path. Biol.), 1960, **8,** 2269.

Les myxovirus para-influenzae

55 — Abinanti F.R. and Huebner R.J. — The serological relationships of strains of para-influenza 3 virus isolated from humans and cattle with respiratory disease. *Virology,* 1959, **8,** 391.

56 — Andrewes C.H., Bang F.B., Chanock R.M. and Zhdanov V.M. — Para-influenza viruses 1, 2 and 3 : suggested names for recently described Myxoviruses. *Virology* (Baltimore), 1959, **8,** 129.

57 — Beale A.J., Mc Leod D.L., Stackiw W. and Rhodes A.J. — Isolation of cytopathogenic agents from the respiratory tract in acute laryngo-tracheobronchitis. *Brit. Med. J.,* 1958, n° **5066,** 302.

58 — Bernard R., Tamalet J., Boyer M. et Cristau M. — Le diagnostic sérologique des broncho-pneumopathies présumées virales du nourrisson et de l'enfant. *Path. Biol.,* 1961, **9,** 1529.

59 — Chanock R.M. — Association of a new type of cytopathogenic myxovirus with infantile croup. *J. Exp. Med.,* 1956, **104,** 555.

60 — Chanock R.M., Vargosko A., Luckey A., Cook M.K., Kapikian A.Z., Reichelderfer T. and Parrott R.H. — Association of hemadsorption viruses with respiratory illness in childhood. *J. Amer. Med. Ass.,* 1959, **169,** 548.

61 — Chany C. — Myxovirus para-influenzae. - Encyclo. Med. Chir., 1962, « Maladies Infectieuses », **8070 A 10,** 1.

62 — Chany C., Robbe-Fossat F. et Couvreur J. — Enquête sérologique sur le rôle épidémiologique d'un virus respiratoire nouvellement reconnu : souche E.A. 102 des myxovirus para-influenzae type 3. *Bull. Acad. Nat. Méd.,* 1959, **143,** 106.

63 — Chany C., Daniel P., Robbe-Fossat F., Vialatte J., Lepine P. et Lelong M. — Isolement et étude d'un virus syncytial non identifié, associé à des affections respiratoires aiguës du nourrisson. *Ann. Inst. Pasteur,* 1958, **95,** 721.

64 — Cocuzza G. et Roccuzzo M. — Frequenza degli anticorpi verso il virus Sendai nella popolazione normale siciliana. *G. Batt. Virol. Immun.,* 1959, **52,** 114.

65 — Cook M.K., Andrews B.E., Fox H.H., Turner H.C., James W.D. and Chanock R.M. — Antigenic relationships among the « newer » myxoviruses (parainfluenza). *Amer. J. Hyg.,* 1959, **69,** 250.

66 — De Meio J.L. and Walker D.L. — Sendai virus antibody in acute respiratory infections and infections mononucleosis. *Proc. Soc. Exp. Biol.* (N.Y.), 1958, **98,** 453.

67 — Evans A.S. — Infections with hemadsorption virus in university of Wisconsin students. *New England J. Med.,* 1960, **263,** 233.

68 — Fauconnier B., Thibon M. et Cateigne G. — Existence du virus grippal du type D (Sendai) en France. *Sem. Hôp.* Paris, 1959, **35,** 1023.

69 — Gardner P.S. — Serological evidence of infection with Sendai virus in England. *Brit. Med. J.,* mai 1957, 1143.

70 — Gerncross O.G. — Pecularities of influenza outbreack due to influenza D virus in Vladivostok in 1956. *Voprossi Virusol.*, 1957, **2**, 73.

71 — Gorbunova A.S., Gerncross O.G., Gnorizova V.M. and Bukrinskaya A.G. — Strains of influenza D virus isolated in Vladivostok and their role in the etiology of 1956 outbreack. *Voprossi Virusol.*, 1957, **2**, 77.

72 — Jensen K.E., Minuse E. and Ackerman W.W. — Serologic evidence of American experience with newborn pneumonitis virus (type Sendai). *J. Immunol.*, 1955, **75**, 71.

73 — Lepine P., Chany C., Droz B. et Robbe-Fossat F. — Effet cytopathique de deux lignées de myxovirus récemment connus : mécanisme de la formation syncytiale. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1959, **81**, 62.

74 — Lelong M., Vialatte J., Cotlenko M., Chany C. et Nodot A. — Isolement d'un virus produisant des syncytiums en culture cellulaire (myxovirus para-influenza type 3) à l'occasion d'une petite épidémie de crèche à manifestations respiratoires aiguës bénignes. *Arch. Franç. Pédiat.*, 1959, **16**, 145.

75 — Pereira M.S. and Fisher O.D. — An outbreack of acute laryngotracheobronchitis associated with para-influenza - 2 virus. *Lancet*, 1960, **2**, 790.

76 — Petersen K.B. — Studies of the properties of a new cytopathogenic and hemagglutinating virus (Copenhagen 222). *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 1959, **45**, 213.

77 — Reichelderfer T.E., Chanock R.M., Craighead J.E. and coll. — Infection of human volunteers with type 2 hemadsorption virus. *Science*, 1958, **128**, 779.

78 — Sano T., Niitsu I., Nakagawa I. and Ando T. — I. - Newborn virus pneumonitis (type Sendai). Clinical observations of a new virus pneumonitis of the newborn. *Yokohama Med. Bull.*, 1953, **4**, 199.

Kuroya M., Ishida N. and Shiratori T. — II. - The isolation of a new virus possessing hemagglutinin activity. *Ibid.*, 217.

79 — Sutton R.N.P., Clarke S.K.R. and Tyrrell D.A.J. — Newly recognized myxoviruses in Europe. *Lancet*, 1959, **1**, 395.

80 — Sommerville R.G. and Carson H.G. — Newborn pneumonitis virus (type Sendai). Evidence of infection in South West Scotland. *Brit. Med. J.*, mai 1957, 1145.

81 — White G.B.B., Gardner P.S. and Simpson R.E.H. — Infection with Sendai virus in an outbreack of respiratory illness. *Brit. Med. J.*, févr. 1957, 381.

82 — Zhdanov V.M., Ritova V.V. and Golygina L.A. — Influenza D in infants. *Voprossi Virusol.*, 1957, **2**, 243.

Les adénovirus

83 — Andrews B.E., Mc Donald J.C., Thornbuln W.B. and Wilson J.S. — Respiratory virus infections in R.A.F. 1954-1955, with particular reference to influenza and A.P.C. viruses. *Brit. med. J.*, 1956, p. 1203.

84 — Andrieu G., Enjalbert L, Lapchine L. et Didier J. — Recherches des anticorps du groupe A P.C. *Ann. Inst. Pasteur*, 1957, **93**, 421.

85 — Barski G. — Caractère spécifique de la lésion cellulaire causée *in vitro* par les virus du groupe A.P.C., et sa valeur diagnostique. *Ann. Inst. Pasteur*, 1956, **91**, 614.

86 — Barski G., Lepine P., Monaci V. et De Brion G. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1953, **84**, 825.

87 — Bell J.A., Hantover M.J., Huebner R.J. and Loosli C.G. — Efficacy of trivalent adenovirus (A.P.C.) vaccine in naval recruits. *J. Amer. Med. Ass.*, 1956, **161**, 1521.

88 — Bertoye A. — Les Adénovirus. *Rev. du Prat.*, 1958, **8**, 3459.

89 — Bordet P. — Infections à virus des voies respiratoires. *Brux. Méd.*, 1956, **36**, 2289.

90 — Bordet P. — Les Aénovirus. *Brux. Méd.*, 1960, **40**, 701.

91 — Boucher H., Sohier R., Roumagnoux J., Gaubert Y. et Petitjean R. — Broncho-pneumopathie sévère à virus A.P.C., avec surinfection pneumococcique probable, évoluant après une infection à virus grippal B. *Bull. Soc. Méd. Hôp.* Paris, 1956, **12**, 937.

92 — Defru A. — Présence d'adénovirus au Katanga. Aspect clinique. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1957, **37**, 577.

93 — Dreizin R. — The isolation of latent adenoviruses. *Voprossi. Virusol.*, 1957, **2**, 29.

94 — Drouhet V. — Etude d'un virus A.P.C. (Adénovirus) isolé d'un cas de pneumopathie mortelle. *Ann. Inst. Pasteur*, 1957, **93**, 138.

95 — Enjalbert L., Dider J., Lareng M.B. et Lapchine L. — Les Adénovirus. Etude de 17 souches isolées à Toulouse. *Ann. Inst. Pasteur*, 1960, **99**, 608.

96 — Enders J.F., Bell J.A., Dingle J.H., Francis T. (Jr), Hilleman M.R., Huebner R.J. and Payne A.M.M. — Adenoviruses : group name proposed for new respiratory tract viruses. *Science*, 1956, **124**, 119.

97 — Enders, Weller and Robins. — *Science*, 1949, **109**, 85.

98 — Friedman H. et Bennett C.R. — A hemagglutination test for detection of adenovirus antibodies. *Proc. Soc. Exp. Biol.* (N.Y.), 1957, **94**, 712.

99 — Fukumi H., Nishikawa F., Kokubu Y. and Nakayama T. — Isolation of adenovirus from an exanthematous infection resembling roseola infantum. *Jap. J. Med. Sci. Biol.*, 1957, **10**, 87.

100 — Ginsberg H.S., Gold E., Jordan W.S., Katz S., Badger G.F. and Dingle J.H. — Relation of new respiratory agents to acute respiratory diseases. *Am. J. Pub. Health*, 1955, **45**, 915.

101 — Glander R., V. Harnach G.A. et Lippelt H. — Eine durch das A.P.C virus hervorgerufene Epidemie. *Dtsch. med. Wsch.*, 1956, **81/2**, 1147.

102 — Harford C.G., Hamlin A., Parker E. and V. Ravenswaay T. — Electron microscopy of HeLa cells infected with adenoviruses. *J. Exp. Med.*, 1956, **104**, 443.

103 — Hilleman M.R., Warfield M.S., Anderson S.A. and Werner J.H. — Adenovirus (R.I., A.P.C., A.R.D.) vaccine for prevention of acute respiratory illness. Vaccine development. *J. Amer. Med. Ass.*, 1957, **163**, 4.

104 — Hilleman M.R. and Werner J.H. — Recovery of new agent from patients with acute respiratory illness. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1954, **85**, 183.

105 — Huebner R.J., Rowe W.P., Ward T.G., Parrott R.H. and Bell J.A. — Adenoidal pharyngeal conjunctival agents : a newly recognized group of common respiratory system viruses. *New England J. Med.*, 1954, **251**, 1077.

106 — Jawetz E., Hanna L., Kimura S.J. and Thygeson P. — Clinical Diseases of Adults Associated with Sporadic Infections by A.P.C. Viruses. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1956, **98**, 71.

107 — Jen Kuei-Fang, Toi-Ying, Lin Yu-Ch'un et Wang Hei-Ying. — Le rôle des adénovirus dans l'étiologie de la pneumonie compliquant la rougeole. *Chinese Med. J.*, mars 1962.

108 — Kjellen L. — Studies on an unidentified group of cytopathogenic agents. *Arch. Ges. Virusforsch*, 1955, **6**, 45.

109 — Lelong P., Lepine P., Alison F., Sadge, Letan et Chany Ch. — La pneumonie à virus du groupe A.P.C. chez le nourrisson. Isolement du virus. Les lésions anatomo-histologiques. *Arch. Fr. Péd.*, 1956, **13**, 1092.

110 — Lepine P., Chany Ch., Robbe-Fossat F. — Isolement en France de virus du type A.P.C. (souches P 32 et P 44). *Ann. Inst. Pasteur*, 1956, **91**, 607.

111 — Lepine P., Chany Ch., Maurin J. et Carre M.C. — Evolution des lésions cellulaires provoquées *in vitro* par le virus A.P.C. *Ann. Inst. Pasteur*, 1957, **92**, 728.

112 — Morichau-Beauchant J., Granier C. et Larousse C. — Le diagnostic sérologique des affections à adénovirus. (A propos de 2.000 examens.) *Bull. Soc. Méd. Militaire*, octobre 1960, 271.

113 — Mumme C. — Zur A.P.C. virus infektion. Beobachtungen während der Hamburger Epidemie 1955, und einer Familieninfektion in Altona 1956. *Med. Klin.*, 1956, **51**, 453.

114 — Neva F.A. and Enders J.F. — Isolation of a cytopathogenic agent from an infant with a disease in certain aspects resembling roseola infantum. *J. Immunol.*, 1954, **72**, 315.

115 — Osada R. et Hanayama R. — A Fatal Case of Infantile Pneumonia due to Adenovirus. Clinical Findings. *Jap. J. Exp. Med.*, 1958, **28**, 293.

116 — Pruniera° M., Chardonnet Y. et Sohier R. — Sur les lésions cellulaires provoquées par les adénovirus 7 et 7 *a*. *Ann. Inst. Pasteur*, 1957, **93**, 798.

117 — Rolli G., Curcio F. et Filippi P. — Primi isolatomenti di virus adenoideofaringo-conginctivali (A.P.C.) in Italia. *Riv. Ist. Sieroter. Ital.*, 1956, **31**, 325.

118 — Rowe W.P., Huebner R.J., Gilmore L.K., Parrott R.H. and Ward T.G. — Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture. *Proc Soc. Exp. Biol.*, 1953, **84**, 570.

119 — Rowe W.P., Seal J.R., Huebner R.J. — A study of the role of adenoviruses in acute respiratory infections in navy recruit population. *Amer. J. Hyg.*, 1956, **64**, 211.

120 — Sohier R. — Sur la présence en France des infections dues aux virus du groupe A.P.C. (Rowe et Huebner) ou R.I. 67 (Hilleman). *Ann. Inst. Pasteur*, 1956, **90**, 222.

121 — Sohier R. — Infections à virus dits A.P.C. en France (à propos de deux petits foyers récents succédant à la grippe B). *Bull. Acad. Nat. Méd.* (Paris), 1956, **140**, 101.

122 — Sohier R., Bensimon P. et Lagabrielle B. — Infection à adénovirus (type 7 prime) avec atteinte pulmonaire et rénale. *Bull. Soc. Méd. Hôp.* Paris, 1957, **73**, 37.

123 — Sohier R., Bensimon P., Chardonnet Y., Challut F. et Freydier J. — Une épidémie d'infections à adénovirus. *Rev. Hyg. Méd. Soc.*, 1957, **5**, 423.

124 — Sohier R., Chardonnet Y. et Freydier J. — La réaction de fixation du complément au cours et au décours des infections à adénovirus. *Ann. Inst. Pasteur*, 1960, **98**, 204.

125 — Suzuki S., Tateno I., Kitamoto O. and Sugiura S. — The role of adenoviruses as the etiological agent of sporadic acute respiratory infections especially that of « virus pneumonia » in a civilian population. *Jap. J. Exp. Med.*, 1959, **29**, 601.

126 — Thiaucourt P. — Essai de mise au point sur les Adénovirus. *Thèse*, Paris, 1957.

127 — Tournier P. — Les Virus Adéno-pharyngo-conjonctivaux. Un nouveau groupe de virus pathogènes pour l'homme. *Presse Méd.*, 1956, **64**, 1266.

128 — Werner G.H. — « Virus en quête de maladies ». *Presse Méd.*, 1956, **64**, 1859.

Le virus de l'ornithose

129 — Armstrong C. et Mc Coy G.W. — Filtrability of the infective agent of Psittacosis in Birds. *Public Health Rep.*, avril 1930, **45**, n° 14.

130 — Bedson S.P. — The nature of elementary bodies in psittacosis. *Brit. J. Exp. Path.*, février 1932, **13**, 65.

131 — Bedson S.P. — Immunological studies with the virus of Psittacosis. *Brit. J. Exp. Path.*, juin 1933, **14**, 162.

132 — Bedson S.P. — The use of complement fixation reaction in the diagnosis of human psittacosis. *Lancet*, 7 décembre 1935, 1277.

133 — Bedson S.P. and May H.B. — Penicillin in experimental psittacosis of mice. *Lancet*, 29 septembre 1945, 394.

134 — Bedson S.P. and Western G.T. — Observations on the virus of psittacosis. *Brit. J. Exp. Path.*, 1930, **11**, 502.

135 — Benedict A.A. and O'Brien E. — *J. Immunol.*, 1956, **76**, 293.
136 — Benedict A.A. and O'Brien E. — A Passive Hemagglutination Reaction for Psittacosis. *J. Immunol.*, 1958, **80**, 94.
137 — Bolotowski V.M. — Resistance of ornithosis-psittacosis virus to various chimical and physical agents. *Voprossi Virusol.*, 1959, **1**, 63.
138 — Boucher H. — Aspect actuel des pneumopathies virales de l'adulte et de l'adolescent. *Sem. Hôp.* Paris, 1954, **30**, 4358.
139 — Boucher H. et Jego J. — Essai de classement nosologique précis des pneumopathies aiguës non suppurées (études systématiques dans la collectivité militaire pendant les années 1950, 1951, 1952 et 1953). *Sem. Hôp.* Paris, 1954, **30**, 4535.
140 — Boucher H. et Sautter V. avec la collaboration de Thiebault J. — Données nouvelles sur l'ornithose (à propos de 34 observations recueillies dans l'Armée). *Presse Méd.*, 1953, **61**, 1236.
141 — Boucher H. et Sautter V. — Nouvelles recherches sur la bronchoscopie dans l'ornithose. - Soc. Bronchol. de langue française, 22 juin 1952.
142 — Burnet F.M. et Foley M. — *Austral. J. Exp. Biol. Méd. Sc.*, 1941, **19**, 235.
143 — Coles. — *Lancet*, 1930, **1**, 101.
144 — Dubief et Drujon. — Rapport au Conseil d'Hygiène Publique de la Seine, Paris, 1897 (cité par R. Fasquelle, dans « Eléments de Virologie Médicale ». Ed. Flammarion, 1958).
145 — Eddie B. et Francis T. (Jr). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 1942, **50**, 291.
146 — Ellicott V.L. and Halliday C.H. — The psittacosis outbreak in Maryland, decembre 1929 and january 1930. *Public Health Rep.*, **XLVI**, n° 15, 1931, 843.
147 — Fortner J. et Pfaffenberg R. — *Zeitschr. f. Hyg.*, **CVII**, 1935, 286.
148 — Gernez-Rieux Ch., Voisin C. et Leblois J. — L'ornithose broncho-pulmonaire. Etude clinique, radiologique et bronchologique de 41 cas observés dans la région du Nord. *Sem. Hôp.* Paris, 1958, **48/7**, 489.
149 — Gernez-Rieux Ch., Voisin C., Crampon P., Leblois J. et Martin. — L'ornithose broncho-pulmonaire. Etude épidémiologique et problèmes diagnostiques. *Lille Médical*, 1959, **4**, 63.
150 — Giroud P. — Ornithose-Psittacose. *E.M.C. Maladies Infectieuses*, 1962, 8077 D[10].
151 — Giroud P., Jadin J. — *C.R. Acad. Sc.*, 1954, **238**, 2039-41 et 2205.
152 — Giroud P. et Thevenard A. — *Bull. Soc. Med. Hôp. Paris*, 1954, **70**, 314.
153 — Lareng-Andrieu M.B. — Intérêt du diagnostic biologique dans le domaine de certaines viroses (Grippe et Ornithose). *Thèse*, Toulouse, 1955.
154 — Lazarus A.S., Meyer K.F. — The virus of Psittacosis : I. Propagation and developmental cycle in the egg-membran ; purification and concentration. - II. Centrifugation, filtration and mesurement of particle size. - III. Serological investigation. *Journ. Bact.*, **38**, 1939, 121.
155 — Lepine P. — L'Ornithose : étiologie, symptomatologie, diagnostic. - Rapport au premier Congrès International de Médecine Interne, 1950. *Sem. Hôp.* Paris, 1950, **26**, 3376.
156 — Lepine P. et Sautter V. — Etude histo-chimique des lésions dues aux ultra-virus : les acides nucléiques. *Ann. Inst. Pasteur*, 1946, **72**, 174.
157 — Lepine P. et Sautter V. — Sur l'infection des pigeons parisiens par le virus de l'ornithose. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1951, **20**, 332.
158 — Lepine P. et Sohier R. — Techniques de laboratoire appliquées au diagnostic des maladies à virus. - Ed. Masson, Paris, 1954.
159 — Levinthal. — *Klin. Voch.*, 1930, **14**, 654.
160 — Lillie. — Psittacosis : Rickettsia-like inclusions in man and in experimental animals. *Public Health Rep.*, **XLV**, avril 1930, n° 15, 773.
161 — Matthiesen M. et Volkert M. — *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 1958, **44**, 440.
162 — Meyer K.F. — Pigeons and burn-fowls as possible sources of human psittacosis or ornithosis. *Schweiz med. Woch.*, **71**, nov. 1941, 1377.
163 — Meyer K. — Medicine, 1942, **21**, 175.

164 — Meyer K.F. and Eddie B. — Human carrier of the psittacosis virus. *J. Infect. Dis.*, 1951, **88**, 109.
165 — Meyer K.F. et Eddie B. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1942, **49**, 522.
166 — Morange A. — De la Psittacose ou infection spéciale déterminée par les perruches. *Thèse*, Paris, 1895.
167 — Moreigne E. et Mollaret L. — Une épidémie à Saint-Tropez. *Presse Méd.*, 1957, **65**, 877.
168 — Paccaud M.F. — Immunologie, épidémiologie et importance relative des viroses du tractus respiratoire. *18e Congrès des Pédiatres de langue française*, Genève, 1961, **vol. 3**, 15.
169 — Pacheco G. et O'Bier. — Epizootie chez les perroquets du Brésil. Relations avec la psittacose. *Soc. Biol. Sao-Paulo* dans *C.R. Soc. Biol.*, **105**, 1930, 109 et **106**, 1931, 372.
170 — Peillard M., Sohier R. et Gineste J. — Recherches sur les titres d'anticorps (réaction de fixation du complément) significatifs en France d'une infection récente due aux virus de la grippe, des oreillons et du groupe ornithose-psittacose. *Ann. Inst. Pasteur*, 1955, **88**, 446.
171 — Pinkerton H. et Swank R.L. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1940, **45**, 704.
172 — Plauchu et Dalais. — Ornithose broncho-pulmonaire à forme pseudo-cavitaire. Cessation d'une toux rebelle en 48 heures après bronchoscopie. *Lyon Méd.*, 1957, **197**, 271.
173 — Raistrick H. — *Brit. Med. J.*, août 1948, 428.
174 — Rasmussen Ejde R.K. — *Zbl.*, 1938-1939, **143**, 89.
175 — Ritter J. — *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 1880, **25**, 53.
176 — Rivers T.M. and Berry G.L. — A laboratory method for the diagnosis of psittacosis in man. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, mai 1932, **29**, 942.
177 — Roger F. et Lepine P. — Epidémiologie de l'Ornithose. *Bull. Inst. Pasteur*, 1961, **59**, 19.
178 — Sacquepee E. et Ferrabouc L. — Sur l'étiologie de la Psittacose. *Presse Méd.*, avril 1930, 569.
179 — Thiebault J. — Contribution à l'Etude de l'Ornithose. *Thèse*, Lyon, 1952.
180 — Turiaf J. — Diagnostic clinique, radiologique et biologique des pneumonies atypiques. *Rev. Praticien*, juin 1954, **4**, 1441.
181 — Vieuchange J. — Psittacose, dans : C. Levaditi et P. Lepine : Les Ultravirus des Maladies Humaines. - Ed. Maloine, 1948, 1150.

Deux séries de travaux concernant les viroses pleuro-pulmonaires ont paru tout récemment :

182 — Laval P., Charpin J., Balozet P., Colonna d'Istria H. et Xau. P. — Les viroses pleuro-pulmonaires. - I. Etude clinique. *Marseille Méd.*, 1962, n° 10, 777.
183 — Tamalet J., Charpin J., Didier A. et Boyer G. — Les viroses pleuro-pulmonaires. - II. Etude virologique. *Marseille Méd.*, 1962, n° 10, 787.

N.B. — En ce qui concerne la *rickettsia Burneti* et les autres virus respiratoires (virus d'Eaton, entérovirus, etc.), nous nous sommes référés aux travaux de :

— Fasquelle R. : Eléments de Virologie Médicale. - Ed. Flammarion, 1958.
— Paccaud M.F. (cf. réf. 168).

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.